



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553803_0085

Aus der Nervenlinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. med. H. Hippius

DIE WIRKUNG DER KOMBINATIONSBEHANDLUNG EINES PERIPHEREN
DECARBOXYLASE-HEMMSTOFFES UND L-DOPA AUF DEPRESSIVE
PATIENTEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Peter Schneider

aus
Burgkunstadt

1972

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. N. Matussek
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H. Hippius
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 13.6.1972



DISSERTATIONS – und FOTODRUCK FRANK oHG
8000 München 2 · Gabelsbergerstr. 15 · Tel.: 2 80 90 90

Für die Überlassung des Themas und großzügige Hilfe bei der Durchführung der Arbeit möchte ich Herrn Priv. Doz. Dr. N. Matussek recht herzlich danken. Mein Dank gilt auch Herrn Obermedizinaldirektor Dr. Ch. Schulz und den Abteilungärzten des Bezirkskrankenhauses Haar bei München. Für die Mühe bei der statistischen Auswertung möchte ich Herrn Dr. Hansert und Frau Kreiss sowie Frau Lorenz für das sorgfältige Schreiben der Arbeit danken.

Inhaltsverzeichnis

- I. Einleitung.
- II. Erkenntnisse, die die Noradrenalinhypothese der Depression stützen.
 - 1. Wirkung des Reserpins.
 - 2. Wirkung des Methyldopas.
 - 3. Stresssituationen bei Tieren und Menschen.
 - 4. Wirkung der Monoaminoxidaseinhibitoren.
 - 5. Wirkung trizyklischer Antidepressiva.
 - 6. Erkenntnisse bei der Behandlung des Parkinsonsyndroms mit L-Dopa.
- III. Problem- und Zielsetzung der Arbeit.
- IV. Kriterien und Ablauf des Prüfversuches.
 - 1. Auswahl der Patienten.
 - 2. Quantifizierung.
 - 3. Versuchsdurchführung und Dosierung.
- V. Zusammensetzung der depressiven Patienten.
- VI. Wirkung von Ro 4-4602 und L-Dopa an depressiven Patienten.
- VII. Kasuistik.
- VIII. Diskussion.
- IX. Zusammenfassung.
- X. Literaturverzeichnis.

I. Einleitung.

Ausgehend von dem Modell von HESS (33), wonach ein Normalzustand im Organismus einem Gleichgewicht antagonistischer Kräfte entspricht, hat man schon seit Jahren einen Schwerpunkt in der somatischen Psychoseforschung auf das Gebiet der Biochemie gelegt. Die Denkhypothese, einander entgegengesetzte Wirkungen antagonistischer Faktoren seien so ausgewogen, daß ein lebenserhaltendes Gleichgewicht erzielt wird, ließ sich in neuester Zeit in Übereinstimmung bringen mit der Vorstellung, daß Verstimmungen des Menschen eng gekoppelt sind mit biologischen Funktionsstörungen. Verschiedene neurochemische und psychopharmakologische Untersuchungen ließen den Schluß zu, daß das Gleichgewicht der menschlichen Grundstimmung von der Konzentration bestimmter chemischer Stoffe, der Katecholamine, abhängt. Der Gehalt dieser Neurohormone in bestimmten Ganglienzellen des Gehirns bzw. ein Defizit dieser chemischen Stoffe könnte, so wurde vermutet, mit jenem psychiatrischen Krankheitsbild korrelierbar sein, das Depression genannt wird. Diese Vermutungen wurden verstärkt durch zahlreiche Hinweise der pathophysiologischen Depressionsforschung, wonach man das Zwischenhirn bzw. den Hypothalamus als die Hirnteile ansehen könne, die bei affektiven Störungen eine ganz besondere Rolle zu spielen scheinen (64). Zum besseren Verständnis der Annahme, daß bei der Depression eine Störung des Katecholaminstoffwechsels im zentralen Nervensystem vorliegt, möchte ich die Biosynthese des Noradrenalins und Adrenalins aufzeigen (Abb. 1).

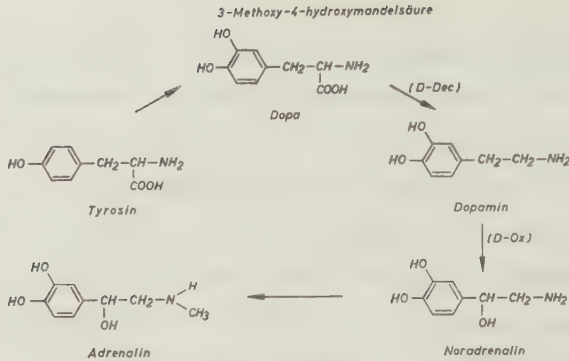


Abb. 1: Biosynthese von Noradrenalin und Adrenalin.

Der erste Schritt im metabolischen Aufbau der Katecholamine besteht in der Umwandlung von L-Tyrosin in L-Dopa durch die Tyrosin-Hydroxylase. Als nächster Schritt erfolgt die Bildung von Dopamin aus L-Dopa mittels der Dopa-Decarboxylase. Schließlich verwandelt die Dopamin-Beta-Oxydase das Dopamin um zu Noradrenalin. Der Hauptschritt für die Bildung von Noradrenalin findet im Gehirn statt. Da Noradrenalin ebenso wie Dopamin die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren kann, ist das Zentralnervensystem auf die Zufuhr von Tyrosin bzw. L-Dopa angewiesen, um seinen Bedarf an Katecholaminen zu decken. Für Tyrosin und L-Dopa ist die Blut-Hirn-Schranke durchlässig (20, 21). Noradrenalin wird in den Nervenzellen gebildet und in zwei verschiedenen Speichern, die im präsynaptischen

Endkopf liegen, festgehalten. Es wird angenommen, daß es zwei intrazelluläre Speicher gibt: Der eine soll an der Nervenendigung nahe dem synaptischen Rezeptor liegen und bei Einwirkung von sympathicomimetischen Pharmaka (Tyramin, Amphetamin) mit Ausschüttung der gespeicherten Substanzen reagieren. Daneben soll es einen zweiten größeren und tiefer liegenden Speicher geben, bei dem eine Freisetzung von Amin nicht mit dessen Bindung an den Rezeptor, sondern vielmehr mit dessen Abbau verbunden ist (5). Unter physiologischen Bedingungen wird Noradrenalin durch an der Synapse eintreffende Nervenimpulse zur Ausschüttung gebracht, und zwar in den Synapsenspalt, und die darauffolgende Einwirkung auf die postsynaptische Membran bildet das Zwischenglied für das Überspringen der Membran. Noradrenalin dient also als Transmittersubstanz und entfaltet seine Wirkung am postsynaptischen Rezeptor (Abb. 2).

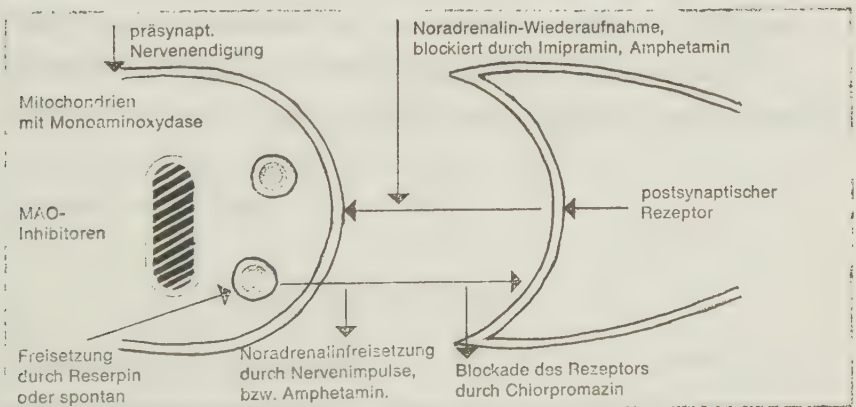


Abb. 2: Drogeneffekt an adrenergen Synapsen (n. S.H.Snyder).

Für die biologische Inaktivierung des Noradrenalins gibt es drei Möglichkeiten:

- 1.) Abbau durch die Katechol-O-Methyltransferase, der außerhalb der Zelle am Rezeptor erfolgt.
- 2.) Rücktransport in die Zelle und Abbau durch die Monoaminoxydase.
- 3.) Rücktransport in die Zelle und Speicherung.

Serotonin und Katecholamine werden neben Azetylcholin als die Schlüsselsubstanzen für die autonomen Regulationsmechanismen im Gehirn angesehen. Da die Funktionen des autonomen Nervensystems eng mit dem psychischen Geschehen verbunden sind, beschäftigten sich schon vor Jahren MATUSSEK (43) in Deutschland und SCHILDKRAUT (56) und STEIN (60) in den USA mit der Theorie, daß die Depression auf einen Mangel an Noradrenalin an den spezifischen Rezeptoren zurückgeführt werden kann.

Im folgenden möchte ich die Gründe darlegen, die zu der Annahme führen, daß die Menge von verfügbarem Noradrenalin an den postsynaptischen Rezeptoren Einfluß auf den Antrieb und auf die Stimmung des Menschen hat.

II. Erkenntnisse, die die Noradrenalinhypothese der Depression stützen.

1. Wirkung des Reserpins .

Die bei Hypertonikern beobachteten "Modelldepressionen" unter hochdosierter Reserpinbehandlung führten zu der Hypothese, daß Reserpin die intramurale Bindung von Noradrenalin, Dopamin und Serotonin stört und als sogenannter Aminliberator die biogenen Amine des Gehirns, des Rückenmarks und der peripheren synaptischen Nervenfasern freisetzt. Noradrenalin gelangt so ins Zellplasma und wird durch die Monoaminoxidase abgebaut. Es kommt folglich durch Freisetzung zu einem Defizit an Noradrenalin und Serotonin in den Ganglienzellen (17), wobei der Verlust an Noradrenalin vollständiger ist als der von Serotonin (46). Mit der Verarmung an Noradrenalin wurde der antihypertensive Effekt erklärt. Auch das Zustandekommen der sedierenden Wirkung durch das Reserpin hat man auf die Verarmung des Gehirns an biogenen Aminen zurückgeführt. BRODIE (18) konnte ebenso wie MATUSSEK (41) im Tierversuch nachweisen, daß Antidepressiva in der Lage sind, die beim Tier durch Reserpin erzeugte Sedation aufzuheben und es sogar zu einer motorischen Hyperaktivität kommen zu lassen.

2. Wirkung des Methyldopas.

Die Wirkung von Methyldopa, das ebenfalls ein depressionsähnliches Bild provozieren kann, beruht nach PRAAG (54) wahrscheinlich darauf, daß einer seiner Metaboliten, nämlich das Alpha-Methyl-Noradrenalin, sich wie ein konkurrierender

Noradrenalinantagonist verhält. Alpha-Methyl-Noradrenalin könnte das Noradrenalin aus den intramuralen Depots verdrängen, ohne jedoch imstande zu sein, die Funktion des Noradrenalins zu übernehmen. Nach den Untersuchungen von SOURKES (59) hat Alpha-Methyl-Dopa einen Release-Effekt, der die gelegentlich beobachtete Depression erklären kann.

3. Stressituationen bei Tieren und Menschen.

Im Tierversuch hat man sehen können, daß Stress in Form intensiver Anstrengung den lokalen Stoffwechsel der Amine im Gehirn beeinflussen kann, ohne daß es dabei zu größeren Veränderungen im Gesamtorganismus kommt (9). ACKENHEIL (1) fand, daß Ratten nach extremer Belastungssituation durch Schwimmversuche eine Verminderung des Noradrenalingehalts und eine Erhöhung des Serotoninspiegels im Gehirn aufwiesen. Nach den Schwimmversuchen zeigten die Tiere eine kataleptische Starre. Trizyklische Antidepressiva waren in der Lage, den ausgeprägten Erschöpfungszustand aufzuheben, was auf ihre Noradrenalin potenzierende Wirkung zurückgeführt werden konnte. Diese bei Ratten hervorgerufene Katalepsie erinnert sehr stark an die von BAYER (10) beschriebene Erschöpfungsdepression, die als physiologischer Erschöpfungszustand nach extremer Belastung aufgefaßt werden kann.

4. Wirkung der Monoaminoxidaseinhibitoren.

1957 beobachteten amerikanische Kliniker bei der Anwendung von Pharmaka, die als Chemotherapeutica in der Tuberkulose-Therapie Verwendung finden sollten, einen antriebsfördernden und stimmungshebenden Effekt (39). Das Iproniacid und andere wirkungsähnliche Pharmaka sind pharmakologisch vor allem durch ihre Wirksamkeit als Monoaminoxidaseinhibitoren charakterisiert. Da die Monoaminoxidase, die in fast allen Organen vorkommt und in den Zellen an die Mitochondrien gebunden ist, sowohl für den Abbau des Serotonins als auch der Katecholamine in den Nervenzellen verantwortlich ist, kommt es bei der Anwendung von Monoaminoxidase-Hemmern zu einer Erhöhung des intrazellulären Noradrenalin- und Serotoninspiegels und damit zu einer Zunahme der Aminkonzentration am Rezeptor (50). Der antidepressive Effekt durch Monoaminoxidaseinhibitoren ist zwar unumstritten, doch wird diese Art von Therapie in der Klinik heute nur noch selten angewandt, da unerwünschte Nebenwirkungen auftreten. Hinzu kommt, daß man heute die viel ungefährlicheren trizyklischen Thymoleptika in der Depressionsbehandlung einsetzen kann und so umso leichter auf die Monoaminoxidase-Hemmer verzichten kann.

5. Wirkung der trizyklischen Antidepressiva.

Die heute fast ausschließlich in der Klinik verwandten trizyklischen Antidepressiva führen aufgrund eines Anstieges der NoradrenalinKonzentration an den spezifischen Rezeptoren zu einer Antriebssteigerung. Der Noradrenalinanstieg kommt

durch eine Blockierung der Noradrenalin Aufnahme in der Nervenzelle zustande. Noradrenalin kann also nicht in die Zelle rücktransportiert werden (44), wodurch auch nicht der Hauptweg der biologischen Inaktivierung für Noradrenalin vollzogen werden kann (6). Die Speicher stellen ihre Funktion ein und ein Teil des synthetisierten Noradrenalins gelangt, ohne gespeichert zu werden, direkt an den Rezeptor. SIGG (58) konnte nachweisen, daß Thymoleptika wie Imipramin und Amitryptilin die Wirkung injizierten Noradrenalins zu steigern und zu verlängern vermögen.

6. Erkenntnisse bei der Behandlung des Parkinson-Syndroms mit L-Dopa.

Im Jahre 1960 stellten EHRINGER und HORNYKIEWICZ (26) fest, daß der Dopamin-Gehalt in den Basalganglien des Hirnstamms verstorbener Parkinson-Kranker defizitär ist. So war er z. B. in der Substantia nigra auf 15 % des Normalwertes erniedrigt. BARBEAU (7) hat eine signifikante Verminderung der Dopaminausscheidung im Harn Parkinson-Kranker nachweisen können. Es lag nun nahe, daß man versuchte, beim Parkinson-Syndrom, das vorher lediglich mit Anticholinergika und in fortgeschrittenen Fällen mit stereotaktischen Operationen therapeutisch angegangen werden konnte, den Mangel an Dopamin im extrapyramidal-motorischen System zu substituieren. Die Verabreichung von Dopamin war jedoch, wie sich herausstellte, ohne Wirkung, da Dopamin die Blut-Hirn-Schranke nicht in therapeutisch relevanten Mengen überwinden kann. Aus diesem

Grund war man bei der Parkinson-Behandlung auf den Präcursor des Dopamins, das L-Dopa angewiesen. L-Dopa passiert die Blut-Hirn-Schranke, wird im Gehirn zu Dopamin aufgebaut und reichert sich im extrapyramidal-motorischen System an. BIRKMAYER (15) injizierte 1961 erstmalig Parkinson-Kranken kleine Dosen L-Dopa i.v. und konnte damit die dopaminergen Funktionen durch Auffüllen des Dopamindefizits wieder herstellen. Eine Besserung der Parkinson-Akinese war die Folge. BARBEAU (8) in Kanada konnte ebenfalls 1961 durch perorale Gaben von L-Dopa bei Parkinson-Kranken eine Besserung der gestörten motorischen Funktion feststellen. Von erfolgreicher Behandlung des Parkinson-Syndroms mit L-Dopa, und zwar hauptsächlich der Minussymptome, also der Akinese und der Bradyphrenie, berichten u. a. DECKWITZ und Mit. (25), UMBACH und Mit. (67) sowie in Amerika COTZIAS (24). Eine weitere Steigerung der Erfolgsquote bei der Parkinson-Behandlung mit L-Dopa wurde durch die kompetitive Hemmung des fermentativen Abbaus der aktiven Bioamine erzielt, etwa, wie es durch UMBACH (68) erfolgte, durch perorale L-Dopa-Gaben in Verbindung mit dem leichten Monoaminoxidase-Hemmer Propylhexedrin. Neuere Untersuchungen haben ergeben, daß die L-Dopa-Gabe auf 1/5 ihres ursprünglichen Wertes reduziert werden kann, wenn man einen Decarboxylasehemmstoff gibt, wodurch man zwar die Synthese von Dopamin aus L-Dopa in der Peripherie blockiert, nicht jedoch die Dopamin-Umwandlung im Gehirn, da der Inhibitor vor der Blut-Hirn-Schranke haltmacht (57, 66).

III. Problem- und Zielsetzung der Arbeit.

Ausgehend von der Überlegung, daß ein Noradrenalinmangel an den Rezeptoren im zentralen Nervensystem als mögliche Ursache der Depression angesehen werden kann, war das Ziel dieser Arbeit, zu untersuchen, wieweit durch perorale Gaben von L-Dopa die krankhaften Störungen gehemmt-depressiver Patienten behoben werden können. Als Argument für die Hypothese eines Noradrenalinmangels werden die beschriebenen "Modelldepressionen" bei Hypertonikern unter hochdosierter Reserpin-Behandlung, die antidepressiven und antriebssteigernden Effekte bei Gabe von Monoaminoxidase-Hemmern und die Überlegungen zur Wirkungsweise trizyklischer Antidepressiva herangezogen. Auch die therapeutischen Erfolge bei der Parkinson-Behandlung mit L-Dopa, die 1961 von BIRKMAYER und HORNYKIEWICZ (15) ausgingen, haben mit dazu beigetragen, die Ursache der Antriebshemmung, die ein häufiges Symptom der Depression ist, in einem funktionellen Defizit der als Neurotransmitter dienenden Amine zu sehen.

Wie kann man die zykllothyme Hemmung, die mit massiven Störungen der Erlebnisweisen einhergeht, sehen? POLAK (53) fand in einer quantitativen Analyse der psychomotorischen Hemmung bei endogenen Depressionen, daß die Verlangsamung der Bewegung außer durch die längere Dauer vor allem durch eine ausgeprägte Senkung der maximalen Beschleunigung und der maximalen Geschwindigkeit charakterisiert ist, die infolge des verringerten Stromes der zentralmotorischen Impulse in Richtung zur

Peripherie eintritt. STÖRRING (62, 63) hält die manisch-depressive Krankheit für die Antriebskrankheit schlechthin. Bei dieser Erkrankung können Antrieb und Antriebserleben relativ isoliert verändert sein, entweder pathologisch vermindert oder aber gesteigert. Die depressive Symptomatologie könnte somit als unmittelbare seelische Reaktion auf das Erleben des vitalen Tiefs gesehen werden.

Tieruntersuchungen erbrachten Erkenntnisse, die es erlaubten, Rückschlüsse auf menschliche Antriebsstörungen, so etwa die vitalenergetischen Hemmnisse bei Depressionen, zu ziehen. Der Einfluß der Katecholamine auf Aggressionsverhalten und Selbstbehauptungswillen der Tiere wurde erkannt. Durch intravenös appliziertes L-Dopa konnten bei Tieren Zeichen zentraler Erregung und gesteigerter Spontanmotilität, bei der Ratte ausgeprägt als Nageeffekt, gesehen werden (13, 14).

Die psychotrope Wirkung von L-Dopa war auch bei gesunden Menschen zu sehen. In geringen Dosen führte L-Dopa zur Hebung der Stimmung und Aufmerksamkeit und verminderte die langsamen Wellen im EEG (2). MATUSSEK (42) fand bei i.v.-Injektionen von 100 mg L-Dopa bei Gesunden jedesmal nach etwa einer halben Stunde eine subjektiv erlebte Antriebssteigerung, die sich in einer verstärkten Motorik äußerte. Es kam jedoch auch zu Übelkeit und Kopfdruck bei den Probanden.

Auch bei Erkrankungen des Menschen, wo das klinische Bild eine Minderung der Katecholamine vermuten ließ, setzte man L-Dopa therapeutisch ein. Bei der L-Dopa-Behandlung des

Parkinson-Syndroms fiel auf, daß oftmals die Stimmung dieser Menschen ins Euphorische angehoben wurde (12, 61). MATUSSEK (40) und Mitarbeiter versuchten, angeregt durch positive tierexperimentelle Befunde, mit Hilfe von L-Dopa-Injektionen Einfluß auf das Antriebsgeschehen von gehemmten Depressionen auszuüben. Und tatsächlich sahen sie, wie auch andere Forschungsgruppen (36, 19, 30), unter L-Dopa-Medikation einen psychotropen, antriebssteigernden Effekt. Der therapeutische Erfolg war jedoch bei Depressionen nicht so ausgeprägt und einheitlich wie bei der L-Dopa-Behandlung des Parkinson-Syndroms. Auf der 119. Jahrestagung der American Medical Association im Juni 1970 in Chicago berichtete GOODWIN (30), daß L-Dopa bei manchen ausgewählten depressiven Patienten einen echten therapeutischen Effekt ausübt. Eine Besserung trat jedoch niemals bei agitierten, sondern ausschließlich bei gehemmten Kranken ein. GOODWIN machte die Wirkung von L-Dopa anhand einer 65-jährigen gehemmt-depressiven Kranken deutlich, die unter L-Dopa-Medikation wieder zugänglich und aufgeschlossen wurde und die jedesmal dann, wenn das Medikament mit einem Placebo vertauscht wurde, wieder in den Zustand ihrer depressiven Apathie und Zurückgezogenheit abrutschte. Eine rasche und dramatische Remission der Depression setzte bei dieser Frau dann ein, als man L-Dopa zusammen mit einem Decarboxylase-Hemmstoff gab.

Diese hoffnungsvollen und optimistischen Ansätze einer möglichen kausalen Erklärung der depressiven Psychose zumindest vom gehemmten Typ sowie einer daraus resultierenden

Depressionsbehandlung für die Zukunft wurden jedoch gedämpft durch negative Resultate anderer Forschungsgruppen. So sahen weder PARE (47) noch KLERMAN (37) bei ihren Untersuchungen mit L-Dopa bei Depressionen positive Resultate. Es ist bis heute nicht sicher, ob die in den verschiedenen Versuchsreihen verwandten Dosen von L-Dopa, die sich im Bereich von 12,5 bis 1 200 mg pro die bewegten, auch tatsächlich zu einem Anstieg des Noradrenalins im Zentralnervensystem führen. Aber gerade der Anstieg von Noradrenalin, und nicht etwa der von Dopamin wie bei der Parkinson-Behandlung, muß bei der Depressionsbehandlung als wichtig angesehen werden, da für den Antrieb mehr die nor-adrenergen Strukturen des Hypothalamus von Bedeutung zu sein scheinen.

Eine Hemmung der Decarboxylase aromatischer Aminosäuren bewirkt, daß L-Dopa - wie Tierversuche zeigen - besser durch den Darm resorbiert wird (11) und leichter die Blut-Hirn-Schranke überwindet (22). Unter diesen Versuchsbedingungen kam es bei Ratten zu einer signifikanten Zunahme ihrer motorischen Aktivität (55). Auch bei der L-Dopa-Behandlung des Parkinson-Syndroms konnten durch Hemmung der Decarboxylase günstigere Therapieerfolge erzielt werden. Dieser Decarboxylase-Hemmstoff führt, wie PLETSCHER (51) bereits 1964 mit markiertem L-Dopa nachweisen konnte, dazu, daß vorwiegend in der Peripherie die Decarboxylierung von Dopa gehemmt wird. Der periphere Blutspiegel von Dopa wird durch die fehlende Decarboxylierung erhöht. Die Folge ist, daß dem Gehirn ein größeres L-Dopa-Angebot zur Verfügung steht. Von der im Gehirngewebe nicht

gehemmten Decarboxylase kann das L-Dopa zu Dopamin, aber auch zu Noradrenalin decarboxyliert werden. So war es möglich, die Dosen von L-Dopa herabzusetzen, da vermehrt Dopa im Zentralnervensystem verfügbar ist, ohne einen Wirkungsverlust in Kauf nehmen zu müssen. Daß sich der Decarboxylase-Hemmstoff, ein Hydrazin-Derivat, im Tierversuch verschiedentlich als toxisch erwiesen hat, war bekannt (23).

Es sollte in der folgenden Untersuchung die hypothetische Annahme entweder bestätigt oder verworfen werden, ob die Drogenkombination eines Decarboxylase-Hemmstoffes, nämlich des Hydrazin-Derivats N1 (DL-Seryl)-N2-(2,3,4-trihydroxybenzylhydrazin), das im folgenden die Kurzbezeichnung RO 4-4602 trägt, und des L-Dopas (Dihydroxyphenylalanin) bei depressiven Patienten einen therapeutischen Erfolg zeigt. Dabei stellte sich weniger die Frage, ob die beiden in Kombination gegebenen Wirkstoffe schlechter oder besser wirken als ein bereits bekanntes antidepressiv wirkendes Standardpräparat. Das Ziel der Arbeit war vielmehr, die Hypothese zu testen, ob das biogene Amin Noradrenalin, dessen Verminderung man aufgrund theoretischer Überlegungen zumindestens für ein Zidsyndrom der Depression (27), nämlich für den Antriebsmangel, verantwortlich machen zu können glaubt, substituiert werden kann. Da Noradrenalin die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann, war man gezwungen, auf seinen Präcursor L-Dopa zurückzugreifen, der diese Barriere ohne Wirkungseinbuße überwinden und im Gehirn zu Dopamin wie auch zu Noradrenalin aufgebaut werden

kann. Ein positiver, jederzeit reproduzierbarer Therapieeffekt würde beitragen, die Katecholaminhypothese der Depression zu stützen und neue Wege und Möglichkeiten einer therapeutischen Beeinflussung dieser Erkrankung aufzuzeigen.

IV. Kriterien und Ablauf des Prüfversuches.

1. Auswahl der Patienten.

Die Untersuchung fand in den Jahren 1968 und 1969 im Bezirkskrankenhaus Haar statt. Die Abteilungsärzte dieses psychiatrischen Krankenhauses, die nicht in die Prüfung einbezogen waren, meldeten geeignete Patienten mit der Diagnose einer depressiven Erkrankung und der Zielsymptomatik Antriebshemmung den beiden Prüfürzten. Diese sahen die vorgeschlagenen Patienten an und interviewten sie. Nur dann, wenn die Depression in Intensität, Dauer oder Inhalt nicht mehr hinreichend durch eruierbare Anlässe begründet werden konnte, wurde von einer pathologischen Depression gesprochen.

Zur Diagnose einer depressiven Erkrankung wurde ein Merkmalskatalog depressiver Zustände herangezogen, bei dem es sich um ein standardisiertes Interview in Anlehnung an die HAMILTON Rating Scale handelte (31, 32). Dieses standardisierte Interview, das eine breite Erfassung psychiatrischer Tatbestände garantiert, diente zur Handhabung des Erstinterviews und damit zur Sichtung der für die Versuchsreihe gemeldeten Patienten. Ausschlaggebend dafür, ob ein Patient dem Versuchsleiter weitergemeldet wurde, war neben der depressiven Stimmung die Antriebshemmung. Die Hemmung bzw. der vitale Antriebsverlust drückte sich bei allen in den Versuch aufgenommenen Patienten in einem erschwert empfundenen Ablauf und in einer Verlangsamung des Gedankenganges, in einer unfreien Motorik mit müden und schleppenden Bewegungen

und in einer inneren Leere aus. Das Leitbild der depressiven Traurigkeit, das bei keinem Patienten fehlte, zeigte eine weitergefächerte Skala. Doch fanden sich bei allen Kranken eine elementare Angst, oftmals verbunden mit schweren Schuldgefühlen, und psychosomatisch-vegetative Symptome. Nicht in den Versuch einbezogen wurden Depressionen mit einer agitierten Variante.

Eine besondere Erschwerung für Vergleiche klinischer Ergebnisse und objektivierter Wirkungen von Antidepressiva bedeutet die unterschiedliche Nosologie. Aus diesem Grund wurde bei der Auswahl der Patienten weniger auf die nosologische Diagnose Wert gelegt, sondern vielmehr auf die Syndromerfassung. Und so konnte es nicht ausbleiben, daß in die Versuchsreihe sowohl Depressionen hirnnorganischer Genese wie auch endogene und psychogene Depressionen aufgenommen wurden. Dieses Vorgehen hatte den Vorteil, daß in verhältnismäßig kurzer Zeit eine Anzahl von geeigneten Patienten für Prüfungszwecke gefunden werden konnte, was auch in einem Großkrankenhaus nicht möglich gewesen wäre, wenn man sich nur auf relativ kleine Zahl einwandfrei gesicherter endogen-gehemmt-depressiver Patienten verlassen hätte müssen. Der Nachteil bestand darin, daß viel eher ein negatives Prüfungsergebnis erwartet werden mußte, wenn die Annahme stimmt, daß der gestörte Katecholaminstoffwechsel nur bei der endogenen Depression auftritt. Ein weiterer Nachteil, der darin zu sehen war, daß reine endogene Depressionen wenig oder kaum suggestibel sind, ganz anders dagegen endoreaktive Mischformen oder gar reine neurotische Depressionen,

konnte durch die Doppelblindversuchsanordnung ausgeglichen werden. Bereits schon an dieser Stelle soll darauf hingewiesen werden, daß es sich bei dem ausgewählten Krankengut um meist atypische, therapieresistente und chronifizierte Depressionen handelte, also praktisch um eine negative Auslese. Die Ursache dafür ist wohl in dem Umstand zu sehen, daß heute, sicherlich bedingt durch die Vielzahl antidepressiv wirkender Medikamente, die größte Anzahl von depressiven Kranken vom Arzt ambulant behandelt wird oder, sollte eine stationäre Behandlung doch nicht zu umgehen sein, die Einweisung in eine Münchner Nervenklinik und nicht in das Bezirkskrankenhaus Haar erfolgt, wodurch die soziale Diskriminierung sowohl für den Kranken wie auch für dessen Angehörige vermieden werden kann.

2. Quantifizierung.

Die quantifizierbaren psychophysischen Korrelate der Depression repräsentieren beispielhaft die allgemeinen Probleme der Quantifizierung von psychiatrischen Beobachtungen. Das führt nach wie vor häufig dazu, daß die Objektivität der Aussage, d. h. der Grad der Unabhängigkeit der Testergebnisse vom Untersucher (52), leidet. DE BOOR (16) betont den Unterschied zwischen physiologischen Wirkungen, die sich registrieren lassen, und psychischen Änderungen, bei deren Erfassung man auf Vermutungen angewiesen ist, die einer psychopathologischen oder antropologischen Kritik nur bedingt standhalten können. Auch treten gerade bei der Erprobung von Antidepressiva, wie

FLYNN und HIRSCH (28) betonen, ganz besondere Schwierigkeiten auf, da die meisten Depressionen zeitlich begrenzt sind und episodisch verlaufen, so daß Remissionen auch ohne Therapie eintreten können. So ist das Studium der Psychomotorik bei depressiven Kranken in großem Maße auch heute noch auf die klinische Beschreibung der Art und Intensität der Veränderung des motorischen Verhaltens angewiesen (53). Um depressive Teilsyndrome bzw. das gesamte Krankheitsbild der Depression objektiv bewerten und in einer Verlaufskontrolle beurteilen zu können, hat man in den letzten Jahren nach Möglichkeiten der exakten Quantifizierung gesucht. Die quantitativen Methoden stützen sich heute einerseits auf Selbstbeurteilungsbogen, mit deren Hilfe man die Symptome zu registrieren sucht, die der Patient subjektiv empfindet und beschreibt. Andererseits handelt es sich um Bewertungsskalen ("Rating Scales"), in die ein Beobachter am Anfang, während und am Ende einer klinischen Untersuchung das Vorhandensein oder die Intensität von Symptomen einträgt (49).

In dieser Arbeit wurde die "Rating Scale for Depression" von HAMILTON (32) als Bewertungsskala herangezogen. Mit dieser Skala, mit der die beobachtbaren Symptome der Depression registriert werden, kann die Tiefe einer Depression, also der Depressions-Score eines jeden einzelnen Patienten beurteilt werden. Die Skala besteht aus einer Symptomliste von 17 Items. Die Intensität der Merkmale wird vom Arzt nach einer 3- bzw. 5-Punkte-Skala beurteilt. Der Total-Score der "Rating Scale for Depression" von HAMILTON hat eine Korrelation von 0,93(34). Leider konnte dieses Verfahren nicht ausgewertet

werden, da ein Prüfarzt gewechselt werden mußte und dadurch keine konstanten Beurteilungskriterien bestanden.

Als zweites Instrument zur Quantifizierung des therapeutischen Effektes mit objektiver Aussagekraft wurde ein validierter Selbsteinschätzungsfragebogen, der 1969 am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München erarbeitet wurde (45), verwandt. Die mit der Depressionsskala entwickelten Werte stimmten gut mit dem klinisch geschätzten Schweregrad der Erkrankung überein. Anhand dieses Fragebogens wurde die Depression bei den einzelnen Patienten am Anfang und dann später in regelmäßigen Abständen während des Medikationsverlaufs kontrolliert. Der Maximalwert dieses Fragebogens liegt bei 40 Punkten. Der Durchschnittswert bei Depressiven liegt bei 28,54 Punkten und der einer normalen Vergleichsgruppe bei 8,64 Punkten.

Am Ende der Untersuchungsreihe wurden die gefundenen Ergebnisse auf Lochkarten übertragen und mittels eines Computers ausgewertet. Zur statistischen Auswertung wurde das Verfahren nach KOLMOGOROFF-SMIRNOW herangezogen. Die Korrelationskoeffizienten wurden nach SPEARMAN RANK berechnet.

3. Versuchsdurchführung und Dosierung.

Zur Versuchsdurchführung wurde die Doppelblindprüfung der Pharmaka gewählt, da sich die überwiegende Anzahl von Methodologen heute einig ist, daß nur eine klinische Prüfung auf doppelblinder Basis Anspruch auf Objektivität erheben kann. Nur so kann bei den klinischen Prüfern ein Untersucher-Bias,

also eine in bestimmte Richtung subjektiv beeinflusste Beurteilung der therapeutischen Wirkung, ausgeschaltet werden. Aber auch die Auswirkungen der Patientenbeeinflussung, die WILSON (70) eindrucksvoll beschrieben hat, können dadurch verhindert werden. Die Doppelblindprüfung, also die Kontrolle gegenüber einem unwirksamen Placebo, war auch deshalb notwendig, da die Frage geklärt werden sollte, ob die Drogenkombination Ro 4-4602 und L-Dopa auf die Symptomatik der Depression Einfluß nehmen kann. So war es nicht zu umgehen, daß man der Kontrollgruppe, also einer Anzahl depressiver Kranker, lediglich um der wissenschaftlichen Erkenntnis willen eine spezifische Therapie vorenthielt und sie so gewissen Risiken aussetzte. Die einzelnen Patienten wurden über die Prüfung der neuen Substanz und den damit verbundenen Risiken aufgeklärt und gaben dazu ihr Einverständnis.

Die Prüfarzte meldeten die ausgewählten Patienten an den Versuchsleiter, der jedoch keine weiteren klinischen Daten erhielt. Von ihm wurden die Patienten den Verfahren, also der Wirkstoff- bzw. Placebogruppe, streng zufällig zugeteilt. Die beiden Prüfarzte, die nicht in täglichem Kontakt mit den im Prüfversuch befindlichen Kranken standen, erhielten vom Prüfleiter die Präparate in einem neutralen Röhrchen, das lediglich mit den Namen der einzelnen Patienten versehen war. Die genaue Dosierung der Medikation wurde auf einer Liste für jeden einzelnen Patienten angegeben. Eine Information über die Gruppenzugehörigkeit der Präparate erhielten die Prüfarzte ebenso wenig wie die Schwestern und Pfleger, die

die zu prüfende Substanz, die entweder mit einem gelben oder rot-braunen Gelatinemantel umgeben war, an die ausgewählten Patienten in der angegebenen Dosierung zu verabreichen hatten. Die Ausgabe der Präparate erfolgte zu derselben Zeit, in der auch die anderen Patienten, die nicht an dem Versuch teilnahmen, ihre Medikamente erhielten.

Die Schwestern und Pfleger wurden vorher in den Versuch eingeweiht und mit den Bedingungen der Prüfung vertraut gemacht. Ausdrücklich wurde das Krankenpflegepersonal, die sogenannten Therapievermittler, darauf hingewiesen, daß die Präparate nicht untereinander verwechselt oder ausgetauscht werden dürfen, keine Verteilung ausgelassen werden darf und eventuell übriggebliebene Gelatine kapseln an einen der beiden Prüfärzte zurückgegeben werden müssen. Eine negative Einstellung gegenüber der Prüftherapie war beim Personal nicht zu erkennen. Ein Bias, der in die Literatur als sogenannter "Heaton-Ward-Effekt" eingegangen ist, konnte nicht gänzlich ausgeschaltet werden, da sowohl den Prüfärzten wie auch dem Krankenpflegepersonal Nebenwirkungen des Wirkstoffes, wie etwa abdominelle Erscheinungen, bekannt waren und so Möglichkeiten der subjektiven Beeinflussung bestanden.

3 bis 5 Tage vor Beginn der Untersuchungsreihe wurde bei allen Patienten die antidepressive und/oder neuroleptische Vor-medikation abgesetzt. Stattdessen wurde 3 x 1 Tablette Placebo täglich gegeben. Nicht abgesetzt und auch während des Doppelblindversuches weiter verabreicht wurden Coronardilatoren, Cardiacs und Kreislaufmittel, auf die bei den älteren Patienten

wegen der Gefahr einer Herz- und Kreislaufdekompensation nicht verzichtet werden konnte. Außerdem wurde die Therapie mit durchblutungsfördernden Mitteln und Schlafmitteln aus der Barbitursäurereihe fortgesetzt. Einige Patienten erhielten weiterhin ein Antiparkinsonmittel, nämlich Akineton, das wegen der angenommenen mittelüberdauernden Nebenwirkungen der Neuroleptika nötig war. Solange die Untersuchungsreihe lief, wurde darauf geachtet, daß die laufende zusätzliche Therapie möglichst nicht geändert wurde. Während der Gabe von Placebo wurden sämtliche Patienten an zwei aufeinanderfolgenden Tagen klinisch interviewt, psychologisch getestet und die physiologischen Ausgangswerte ermittelt.

Der doppelte Blindversuch wurde in folgender Dosierung ausgeführt: An drei aufeinanderfolgenden Tagen wurden morgens, mittags und abends je 150 mg Decarboxylase-Hemmstoff Ro 4-4602 in einer gelben Gelatinekapsel gegeben. Die Patienten der Placebogruppe erhielten stattdessen täglich 3 gelbe Kapseln mit einer indifferenten Substanz. Vom vierten Tage an wurde die Dosis des Decarboxylase-Hemmstoffs reduziert und nur noch je 150 mg Ro 4-4602 morgens und abends gegeben. Zusätzlich erhielten die Patienten der Wirkstoffgruppe am Morgen in einer rot-braunen Kapsel 150 mg L-Dopa. Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten zur selben Zeit das Placebo ebenfalls in einer rot-braunen Kapsel.

In Abständen von 3 bis 5 Tagen wurden sämtliche Patienten der Untersuchungsreihe mit den gleichen Methoden wie zu Beginn des Versuches befragt, getestet und untersucht. Bei

einem Teil der Patienten, nämlich, wie sich später herausstellte, den Patienten der Placebogruppe, wurde die Medikation nach 11 bis 18 Tagen abgebrochen. Einzelne Patienten der Wirkstoffgruppe standen dagegen bis zu 5 Wochen unter der Medikation. Beim Vergleich der beiden Gruppen wurden die Werte jedoch nur bis zum 5. bzw. 6. Untersuchungstag herangezogen, das entsprach dem 11. bis 18. Tag nach Testbeginn. Eine Einheitlichkeit der Aussage konnte so für die beiden Gruppen erreicht werden.

In der Wirkstoffgruppe wie auch in der Placebogruppe wurden sowohl vor Beginn der Versuchsreihe wie auch während der Medikamentenphase alle 14 Tage ein Blutstatus erstellt und die Leberfunktion überprüft.

Über die physiologischen Untersuchungen der getesteten Patienten, die mit einem Polygraphen durchgeführt wurden und in regelmäßiger Messung des Blutdrucks, der Pulsfrequenz, der Atmung und des psychogalvanischen Hautreflexes bestanden, wird in einer Dissertationsarbeit von OTTEN H. berichtet. In einer weiteren Dissertationsarbeit (SCHÖN I.) werden die Ergebnisse der psychologischen Testung der Patienten während des Versuchsablaufes mitgeteilt.

V. Zusammensetzung der depressiven Patienten.

Nach sorgfältiger Auswahl wurden in die Untersuchung 35 stationäre Patienten des Bezirkskrankenhauses Haar einbezogen. 5 Patienten fielen in der Anfangsphase des Experiments aus und konnten nicht gewertet werden. Teils brachen die Kranken von sich aus den Medikamentenversuch ab, teils mußten sie wegen Nebenwirkungen, die die behandelnden Abteilungsärzte nicht mehr länger tolerieren zu können glaubten, aus der Versuchsreihe genommen werden. In der Kasuistik wird noch näher auf diese Patienten eingegangen. Eine Patientin (Fall Nr. 1 und 2) konnte zweimal, etwa im Sinne eines Crossover-Versuchsplanes, in die Untersuchung einbezogen werden, da sie nach Beendigung der ersten Versuchsreihe entlassen werden konnte, kurze Zeit später jedoch erneut stationär aufgenommen werden mußte, wodurch es möglich war, sie unter exakten Versuchsbedingungen zum zweiten Male in die Wertung zu nehmen. Im folgenden wird aus diesem Grund von einem Patientengut von 31 Patienten ausgegangen.

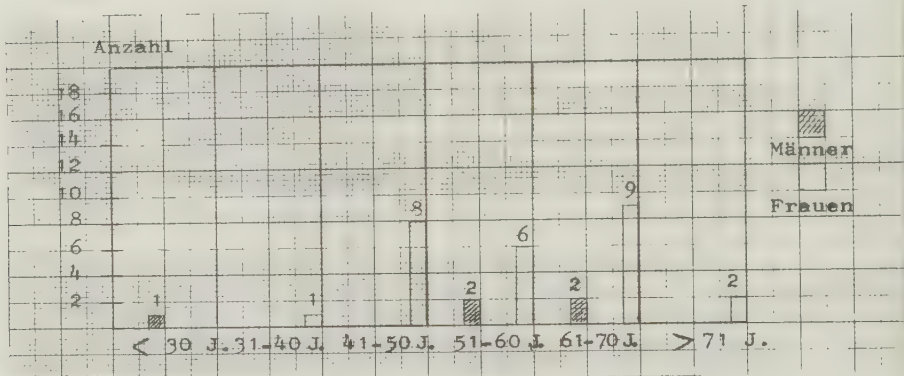
Bei den 31 Kranken konnte ein deutliches Überwiegen des weiblichen Geschlechtes beobachtet werden (Tab. 1).

Tab. 1: Geschlechterverteilung.

Gesamtzahl der Patienten	Frauen	Männer
31	26 = 84 %	5 = 16 %

Bei der Geschlechterverteilung muß berücksichtigt werden, daß im Bezirkskrankenhaus Haar die stationäre Behandlung nach Geschlechtern getrennt in verschiedenen Häusern durchgeführt wird, und daß für den therapeutischen Versuch mehr Abteilungsärzte der Frauenseite als der Männerseite gewonnen werden konnten. 26 Frauen standen 5 Männern gegenüber.

Tab. 2: Altersverteilung.



Die Tab. 2 zeigt, daß bei sämtlichen Kranken die Altersgruppen über 40 Jahre wesentlich zahlreicher vertreten waren als die Jugendlichen. Das Durchschnittsalter der weiblichen Patienten lag bei 56,23 Jahren mit einer Spanne von 36 bis 73 Jahren und das der männlichen Patienten bei 53,20 Jahren mit einer Spanne von 17 bis 67 Jahren. Hierzu ist anzumerken, daß in ein Bezirkskrankenhaus vermehrt alte Menschen und damit auch vermehrt ältere depressive Kranke mit einer ungünstigen Behandlungsprognose eingewiesen werden. Auf die Gründe soll jedoch hier nicht näher eingegangen werden.

Auch wenn es über die Genetik der Depression und den Erbgang zahlreiche Publikationen gibt, so ist doch keine völlige und widerspruchslose Abklärung der hereditären Verursachung der depressiven Erkrankung bis heute zu verzeichnen (69, 35).

Gerade auch das Problem der Involutionsdepression, die von manchen Autoren nur dann zu den endogenen Depressionen gerechnet wird, wenn Depressionen oder zumindest psychische Auffälligkeiten in der Familie vorgekommen sind, läßt die Wichtigkeit der erbbiologischen Fragestellung zur ätiologischen Abklärung erkennen. Auch wenn mir bekannt ist, daß die Erbbedingtheit einer Erkrankung sich viel besser durch Zwillings- als durch Familienuntersuchungen erforschen läßt, soll in der folgenden Tabelle (Tab. 3) versucht werden, die hereditäre Belastung unserer Patienten darzulegen.

Tab. 3: Heredität

Fall-Nr.	Familienanamnese positiv
1	ja
2	ja
3	nein
4	nein
5	nein
6	ja
7	ja
8	nein
9	ja
10	nein
11	ja
12	nein
13	ja
14	ja
15	nein
16	nein
17	nein
18	nein
19	ja
20	ja

21	ja
22	nein
23	nein
24	nein
25	nein
26	nein
27	nein
28	ja
29	nein
30	nein
31	nein

Man kann sehen, daß bei 12 Patienten eine hereditäre Belastung vorlag, dagegen bei der Mehrzahl der Kranken, nämlich bei 19 Fällen, aufgrund der Familienanamnese in der Verwandtschaft keine Geisteskrankheiten, psychische Auffälligkeiten oder Suicide zu erkennen waren.

Die nosologische Einordnung der einzelnen Krankheitsbilder, die sich anhand der durchgesehenen Krankengeschichten recht schwierig gestaltete, erfolgte in Zusammenschau von Heredität, Anamnese, Verlaufsbeobachtung und psychischem sowie körperlichem Befund. Die Art der Depression ist Tab. 4 zu entnehmen. Dabei wurden, der World Health Organization folgend, den endogenen depressiven Psychosen folgende Formen zugeordnet:

1. Bipolare Psychosen des manisch-depressiven Krankseins.
2. Monopolare endogene Depressionen mit einem Krankheitsbeginn vor dem 50. Altersjahr.
3. Involutionsdepressionen mit einem Ersterkrankungsalter nach dem 50. Altersjahr.
4. Manisch-depressiv-schizophrene Mischpsychosen im Querschnitt oder im Längsschnitt, wobei sich manische und depressive mit schizophrenen Symptomen mischen.

Tab. 4: Diagnosenverteilung mit Fall-Nr.

Nr.	Alter	Geschl.	Diagnose
1	52	weibl.	Endogene Depression (Involutionen-depression, nach 50 Lj.)
2	64	weibl.	Endogene Depression (Involutionen-depression, nach 50 Lj.)
3	57	weibl.	Endogene Depression (Involutionen-depression, nach 50 Lj.)
4	62	männl.	Endogene Depression (Monopolare endogene Depression, vor 50 Lj.)
5	44	weibl.	Einorganische Depression (depressive Verstimmung bei Hirnatrophie)
6	61	weibl.	Endogene Depression (Monopolare endogene Depression, vor 50 Lj.)
7	59	weibl.	Endogene Depression (Involutionen-depression, nach 50 Lj.)
8	47	weibl.	Neurotische Depression
9	53	weibl.	Endogene Depression (Bipolare Psychose des manisch-depressiven Irreseins)
10	46	weibl.	Endogene Depression (Manisch-depressiv-schizophrene Psychose)
11	67	weibl.	Endogene Depression (Monopolare endogene Depression, vor 50 Lj.)
12	67	weibl.	Endogene Depression (Monopolare endogene Depression, vor 50 Lj.)
13	55	weibl.	Endogene Depression (Bipolare Psychose des manisch-depressiven Irreseins)
14	47	weibl.	Endogene Depression (Monopolare endogene Depression, vor 50 Lj.)
15	60	weibl.	Endogene Depression (Bipolare Psychose des manisch-depressiven Irreseins)
16	50	weibl.	Endogene Depression (Involutionen-depression, nach 50 Lj.)
17	53	weibl.	Endogene Depression (Monopolare endogene Depression, vor 50 Lj.)
18	60	männl.	Endogene Depression (Involutionen-depression, nach 50 Lj.)
19	64	weibl.	Endogene Depression (Monopolare endogene Depression, vor 50 Lj.)
20	73	weibl.	Endogene Depression (Involutionen-depression, nach 50 Lj.)
21	47	männl.	Neurotische Depression (depressive Neurose mit anankastischen Zügen)
22	71	weibl.	Endogene Depression (Monopolare endogene Depression, vor 50 Lj.)
23	65	weibl.	Endogene Depression (Involutionen-depression, nach 50 Lj.)
24	44	weibl.	Endogene Depression (Monopolare Depression, vor 50 Lj.)
25	47	weibl.	Neurotische Depression
26	58	männl.	Endogene Depression (Monopolare Depression, vor 50 Lj.)
27	47	weibl.	Endogene Depression (Manisch-depressiv-schizophrene Psychose)
28	45	weibl.	Endogene Depression (Bipolare Psychose des manisch-depressiven Irreseins)
29	61	weibl.	Endogene Depression (Involutionen-depression, nach 50 Lj.)
30	36	weibl.	Endogene Depression (Monopolare Depression, vor 50 Lj.)
31	69	männl.	Endogene Depression (Involutionen-depression, nach 50 Lj.)

Nicht einfach war es, die Frage zu beantworten, was innerhalb des depressiven Krankheitsbildes noch typisch zylothym und was bereits eindeutig psychoorganisch-depressiv war, da bei den vorliegenden langwelligen depressiven Verläufen ein Stilwandel in Richtung auf ein chronisch depressives psychoorganisches Zustandsbild erwartet werden konnte (48). Neurotische und reaktive Depressionen, bei denen psychoreaktive Faktoren von ausschließlicher oder nahezu ausschließlicher Bedeutung waren, werden in dieser Tabelle gemeinsam eingeordnet.

Das Krankengut setzte sich aus 27 Depressionen mit endogenen Komponenten zusammen. Diese endogene Kerngruppe konnte in 11 monopolare Verlaufstypen mit einem Krankheitsbeginn vor dem 50. Altersjahr, in 10 Involutionsdepressionen mit einem Erst-erkrankungsalter nach dem 50. Altersjahr, in 4 bipolare Psychosen und in 2 manisch-depressiv-schizophrene Mischpsychosen aufgeteilt werden. 2 Patienten aus der Gruppe der Involutionspsychosen, nämlich Fall Nr. 20 und 23, mußten den von MEDOW angegebenen erstarrenden Rückbildungsdepressionen zugeordnet werden. Hierbei handelt es sich um einen typischen Endzustand, wobei zu einer mehr und mehr von Ablehnung überlagerten Ängstlichkeit eine katatone oder organisch anmutende Erstarrung tritt. Die Prognose dieser Depressionsgruppe wird als sehr ungünstig beschrieben. 3 antriebsgestörte depressive Krankheitsbilder waren durch die neurotische Persönlichkeitsentwicklung ihrer Träger zu den neurotischen Depressionen zu rechnen. Bei einer Patientin mit ausgesprochen gehemmt-depressiver Symptomatik konnte durch neurologische Untersuchungsmethoden eine Hirn-atrophie verifiziert werden.

In Tab. 5 werden die Patienten nach der Anzahl der voraus-
gegangenen depressiven bzw. manischen Phasen aufgegliedert.
Auch diese Tabelle macht deutlich, daß bei den meisten der
Patienten eine hohe Phasenzahl vorausgegangen war, woraus
in etwa auf die Länge der Gesamtkrankheitsdauer und auch auf
die Schwere der Erkrankung geschlossen werden kann. Nicht in
dieser Aufgliederung berücksichtigt werden die 3 depressiven
Neurosen sowie die eine Patientin mit der hirnorganischen
Depression, da es hier nicht möglich war, Phasen abzugrenzen

Tab. 5: Zahl der Erkrankungsphasen

	Frauen	Männer	Summe
1. Phase	5	1	6
2. - 5. Phase	10	1	11
6. - 10. Phase	6	2	8
mehr als 10 Phasen	2		2

Auch die Zeitspanne seit Beginn der letzten depressiven Phase
und dem Einsetzen des Medikamentenversuches (Tab. 6) zeigt,
daß bei den meisten Patienten, nämlich bei 21 Patienten,
eine mehrmonatige depressive Krankheitsphase vorher bestand,
die nicht oder nur schwer durch Psychopharmaka zu beeinflussen
war. Nur bei einer Patientin konnte unmittelbar nach Ausbrechen
der gehemmt-depressiven Symptomatik mit dem Präparateversuch
begonnen werden. Auch in dieser Tabelle finden die neurotischen
depressiven Krankheitsbilder sowie die eine hirnorganische
Depression keine Berücksichtigung.

Tab. 6: Dauer der jeweiligen Phase.

	Frauen	Männer	Summe
akut	1		1
bis 1 Monat	5		5
bis 2 Monate	3	1	4
bis 3 Monate	4	1	5
bis 6 Monate	3		3
über 6 Monate	7	2	9

Bei 30 Kranken hatte vor Beginn der Versuchsreihe eine Vorbehandlung mit Medikamenten stattgefunden (Tab. 7). Nur eine Patientin konnte unmittelbar nach Einsetzen der akuten Phase, also nicht vorbehandelt, in den Versuch übernommen werden. In 16 Fällen wurden Antidepressiva und in 26 Neuroleptika gegeben. Es darf bemerkt werden, daß die meisten der Patienten gleichzeitig mit mehreren der genannten Psychopharmaka vorbehandelt worden waren, die Vorbehandlungen jedoch durchwegs erfolglos bzw. nur von vorübergehenden Besserungen begleitet gewesen waren. Eine Elektrokrampfbehandlung, die zwar bei einigen Kranken früher öfters durchgeführt wurde, wurde unmittelbar vor Versuchsbeginn nicht angewandt.

Tab. 7: Vorbehandlung vor Beginn des Versuches.

	Frauen	Männer	Summe
unbehandelt	1		1
Elektrokrampf			0
Antidepressiva			
a) Tryptizol	5		5
b) Trausabun	5		5
c) Anafranil	2		2
d) Noveril		1	1
e) Tofranil	1	2	3
Neuroleptika	21	5	26
Tranquillizer			0

VI. Wirkung von Ro 4-4602 + L-Dopa an depressiven
Patienten.

Bei der Auswertung der Untersuchungsergebnisse ergab sich,
daß 18 Patienten Ro 4-4602 + L-Dopa als Wirkstoffkombination
und 13 Patienten ein Placebo eingenommen hatten

Tab. S: Einteilung der Patienten nach Wirkstoff- und
Placebogruppe.

Fall-Nr.	Wirkstoff	Placebo
1	x	
2		x
3		x
4	x	
5	x	
6	x	
7		x
8	x	
9	x	
10	x	
11	x	
12		x
13		x
14	x	
15		x
16		x
17	x	
18	x	
19	x	
20	x	
21		x
22	x	
23		x
24		x
25		x
26	x	
27	x	
28	x	
29		x
30	x	
31		x

In Tab. 9 ist ersichtlich, wie die einzelnen depressiven Krankheitsbilder nach nosologischen Gesichtspunkten in dem Doppelblindversuch vertreten sind.

Tab. 9: Gegenüberstellung: Diagnostische Zuordnung zu Wirkstoff- bzw. Placebogruppe (Anzahl der Patienten).

Diagnose	Wirkstoff	Placebo
Bipolare Psychosen des manisch-depressiven Krankseins	2	2
Monopolare endogene Depressionen (Krankheitsbeginn v. d. 50. Lj.)	9	2
Involutionsdepressionen (Krankheitsbeginn n. d. 50. Lj.)	3	7
Manisch-depressiv-schizophrene Mischpsychosen	2	0
Neurotische Depressionen	1	2
Depressive Verstimmung bei hirnorganischen Krankheiten	1	0

Anhand der von sämtlichen Patienten in regelmäßigen Abständen ausgefüllten Selbsteinschätzungsbögen mit einer Gesamtitemzahl von 40 (nach MITTELSTEN-SCHEID) war es möglich, die einzelnen Ergebnisse statistisch auszuwerten und somit eine Verlaufsanalyse aufzustellen. Die Patienten wurden von dem Beobachter, der ständig anwesend war, angehalten, die Fragen des Selbsteinschätzungsbogens ohne langes Zögern zu beantworten. Einzelne hochgradig gehemmt-depressive Patienten hatten Schwierigkeiten, alle Fragen des Selbsteinschätzungsbogens zu beantworten. Auch war es manchmal nötig, Hilfestellung von seiten des Beobachters

zu geben, wobei jedoch nur die einzelnen Fragen verdeutlicht und so eine suggestive Beeinflussung des Patienten vermieden wurde.

Wie aus Tab. 10 zu ersehen ist, liegt der Ausgangswert sämtlicher depressiver Kranker bei Versuchsbeginn in ungefähr der gleichen Höhe im stark depressiven Bereich (Tab. 10, Spalte I). Nach der Selbstbeurteilung der Patienten war bei 12 Patienten der Wirkstoffgruppe, das entspricht 67 %, eine Besserung eingetreten. Dagegen haben sich nur 5 Patienten (38 %) der Placebogruppe in ihrem depressiven Zustandsbild gebessert. Nach Punkten ausgedrückt, liegt die Besserung der Wirkstoffgruppe leicht höher als die der Placebogruppe. Verschlechtert hat sich der Zustand in der Wirkstoffgruppe bei 4 Patienten (22 %) und bei 6 Patienten (46 %) der Placebogruppe. Punktemäßig gesehen ist die Verschlechterung der Placebogruppe deutlich stärker als die der Wirkstoffgruppe. In jeder Gruppe blieb bei 2 Patienten das pathologisch gestörte Befinden gleich.

Tab. 10: Einflüsse der Testsubstanzen auf den validierten Selbsteinschätzungsfragebogen.

Gruppe	I Ausgangswert	II gebessert	III verschlechtert	IV gleichgeblieben
WGr(18)	30,9±8,0	+ 9,75(12)	- 2,3 (4)	(2)
PGr(13)	27,1±6,5	+ 7,5 (5)	- 6,2 (6)	(2)

Legende: In Spalte I sind die mittleren Punktwerte der Ergebnisse des Selbsteinschätzungsfragebogens der beiden Gruppen vor Prüfungsbeginn mit Standardabweichungen angegeben. Spalten II, III und IV geben die Mittelwerte der Differenzen zwischen Ausgangswert und dem Wert, der nach 11 bis 18 Tagen Medikation ermittelt werden konnte, wieder. Die Zahlen zeigen, um wieviele Punkte sich nach der Selbstbeurteilung der Zustand gebessert (Spalte II = +) bzw. verschlechtert (Spalte III = -) hat oder bei wievielen Patienten der Zustand gleichgeblieben ist (Spalte IV). In Klammern ist die jeweilige Anzahl der Patienten angegeben.

In der Summenhäufigkeitskurve (Abb. 3) sieht man einen deutlichen Unterschied im Selbstbeurteilungsbogen zwischen den beiden Gruppen. Dieser Unterschied ist statistisch nach KOLMOGOROFF-SMIRNOW auf dem 10 %-Niveau signifikant. Man sieht bei Betrachten der Kurve, daß 6 Patienten der Wirkstoffgruppe gegenüber 2 Patienten der Placebogruppe einen Besserungswert von 7 und mehr Punkten erreichten. Dabei erzielten 4 Patienten der Wirkstoffgruppe einen Wert, der dem Normbereich entspricht und konnten weitgehendst beschwerdefrei entlassen werden. Von der Placebogruppe gelangte eine Patientin in den Normbereich und konnte das Krankenhaus ebenfalls verlassen. Bei den anderen Patienten der Wirkstoffgruppe, die zwar als gebessert angesehen werden mußten, war jedoch nach 11 bis 18 Tagen die Veränderung der depressiven Symptomatik nicht so ausgeprägt, und ihre Werte, die nach den Selbstbeurteilungsbögen ermittelt wurden, lagen noch im Depressionsbereich. Bei 5 in der

Wirkstoffgruppe nur wenig gebesserten Patienten, die bis zu 5 Wochen mit Ro 4-4602 + L-Dopa behandelt wurden, nahmen die Depressionswerte in der Selbsteinschätzung zwar weiter ab, doch genügte die Besserung nicht, die Patienten zu entlassen.

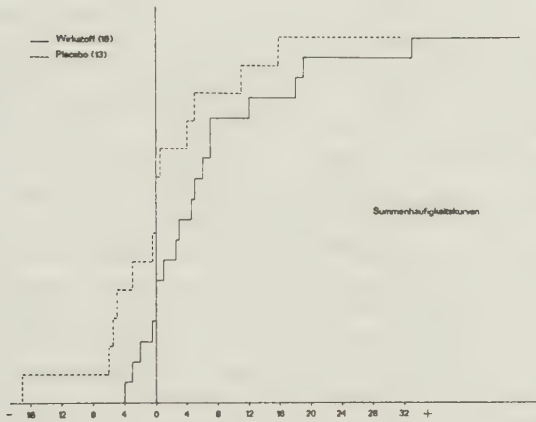


Abb. 3: Summenhäufigkeitskurve.

Legende: Die Summenhäufigkeitskurve zeigt auf der Abszisse die Punkte angegeben, um die sich die Patienten nach den Selbstbeurteilungsbögen gebessert bzw. verschlechtert haben. Der 0-Punkt ist der Ausgangswert. Der Normalwert liegt bei 8,64 Punkten. 4 Patienten der Wirkstoffgruppe und 1 Patientin der Placebogruppe erzielten einen Wert, der in etwa dem Normwert entspricht.

Nach dem klinischen Eindruck der Prüfarzte wurde während der Verlaufsbeobachtung bei der Mehrzahl der Patienten eine Zunahme der Aktiviertheit beobachtet. Dieser mehr aktivierende als stimmungsaufhellende Effekt wurde, wie sich später bei der Auswertung zeigte, öfters bei den Patienten der Wirkstoffgruppe als bei denen der Placebogruppe gesehen. Er zeigte sich in einer Zunahme des psychischen Tempos, also in Auffassung, Leistung und Psychomotorik. Auch wurde von den Patienten öfters spontan erklärt, daß sie wieder mehr Appetit verspürten. Vereinzelt kam es jedoch auch zu einer Zunahme einer inneren fruchtlosen Unruhe, wodurch die ehemals gehemmt-depressive Symptomatik in ein agitiertes Zustandsbild umschlug. Bei einem Patienten (Fall Nr. 18) nahm die innere Unruhe und ängstliche Erregung derart zu, daß er einen erfolglosen Suicidversuch unternahm. Der Patient litt an einer Involutionsdepression mit einer Erkrankungsmanifestation nach dem 50. Lebensjahr. Nach erfolgloser Vorbehandlung mit Thymoleptika und Neuroleptika wurde er 7 Wochen mit Wirkstoff behandelt. Dabei fiel klinisch auf, daß der Patient immer aktiver wurde, bei Visiten spontan Fragen stellte und auch öfters in den Abteilungsgarten ging als vor der Behandlung. Ein Nachlassen der vitalen Traurigkeit war jedoch nicht zu sehen. Nach wie vor berichtete er über In-suffizienzgefühle und über die Hoffnungslosigkeit seiner Situation, aus der er keinen Ausweg sehe. In dieser depressiven, verzweifelten Grundstimmung versuchte er sich nach fast 7-wöchiger Behandlung zu suicidieren, indem er sich mehrere Finger in den Mund steckte. Das würde die These bekräftigen, daß die Gefahr eines Suicids bei depressiven Patienten nicht

etwa auf dem Tiefpunkt der Depression am größten ist, sondern dann, wenn die allgemeine psychische Hemmung sich aufzuhellen beginnt.

Es war geplant, daß die Prüfarzte ihren klinischen Eindruck in regelmäßigen Abständen in einer sogenannten Beurteilungsskala niederlegten, wodurch eine spätere statistische Auswertung ermöglicht werden sollte. Dabei wurde die "Rating Scale for Depression" von HAMILTON verwandt, deren Gesamtnote eine zufriedenstellende Beurteilung der Tiefe der Depression zuläßt und womit auch Intensitätsveränderungen recht gut objektiviert werden können. Leider kam es während des Versuches zu einem Wechsel der Prüfarzte, so daß keine konstanten Beurteilungskriterien vorlagen und die Forderungen nach den wichtigsten statistischen Gütekriterien, nämlich nach Objektivität, Zuverlässigkeit und Gültigkeit, nicht erfüllt waren. Eine statistische Auswertung der Fremdbeobachtung konnte somit nicht durchgeführt werden.

Unter der Kombinationsmedikation eines Decarboxylase-Hemmstoffes und L-Dopasin niedriger Dosierung sahen wir bei unseren Patienten keine gravierenden Nebenwirkungen. Es kam nur bei einer einzigen Patientin zu den bei der L-Dopa-Behandlung des Parkinson-Syndroms öfters beschriebenen Nebenwirkungen von seiten des Intestinaltraktes (Erbrechen, Übelkeit und Appetitlosigkeit). Auch neurologische Störungen (unwillkürliche Bewegungsstörungen) oder Begleiteffekte cardiovasculärer Art (Herzrhythmusstörungen) wurden bei unseren Versuchspersonen nicht verzeichnet. Bei den laufend durchgeführten Blutbildkontrollen zeigten sich keine

Störungen, hauptsächlich nicht die in der Literatur beschriebenen und gefürchteten Granulozytopenien. Pathologische Veränderungen in der Leberfunktion waren während des Versuches bei keinem Patienten aufgetreten. Mündlichen Berichten von Frau Otten, die darüber selbst eine Dissertationsarbeit schreibt, konnte ich entnehmen, daß bei den gemessenen physiologischen Reaktionen (Blutdruck: systolisch, diastolisch, Blutdruckamplitude, Pulsfrequenz, Atmung, psychogalvanischer Hautreflex) keine ernsthaften Normabweichungen zu verzeichnen waren und sich auch keine signifikanten Unterschiede zwischen Wirkstoffgruppe und Placebogruppe zeigten.

VII. Kasuistik.

Zur Illustration des Erfolges bzw. des Mißerfolges in der Behandlung gehemmt-depressiver Patienten durch einen Decarboxylase-Hemmer Ro 4-4602 in Kombination mit L-Dopa sollen 6 charakteristische Verläufe geschildert werden.

1. Fall (Fall Nr. 1 und 2)

Involutionsdepression, Ersterkrankung nach dem 50. Lebensjahr.

1904 geborene, pyknische, verheiratete, kinderlose Hausfrau. Kein Anhalt für psychische Auffälligkeiten in der Familie. Bis zum Jahre 1961, als im Bezirkskrankenhaus Haar die erste stationäre Behandlung wegen einer Involutionsdepression (Ersterkrankung nach dem 50. Lebensjahr) durchgeführt wurde, war die Patientin weitgehendst psychisch unauffällig. Die Ehe war intakt, äußere Schwierigkeiten waren nicht erspürbar. Der erste stationäre Aufenthalt dauerte 2 Monate. Die damalige Behandlung bestand aus Elektrokrämpfen und antidepressiv wirkenden Medikamenten. Nach der Entlassung folgten dann in kurzen Abständen immer wieder depressive Phasen, die entweder in einer Münchner Privatklinik oder in der Universitätsnervenklinik München stationär behandelt wurden. 1968 wurde dann die Patientin erneut im Bezirkskrankenhaus Haar stationär aufgenommen. Bei der Aufnahme erklärte die Kranke, daß sie ohne äußeren Anlaß, praktisch über Nacht, erneut in einen depressiven Zustand verfallen sei. Nichts würde ihr mehr Spaß bereiten, am liebsten würde sie das Bett nicht mehr verlassen, da ihr der vor ihr liegende Tag grau und inhaltslos vorkommen würde. Es fanden sich schwerste depressive Symptome mit Insuffizienzgefühlen, massiven Schuldgefühlen und Selbstmordgedanken. Ihr Verhalten wirkte angstvoll-gequält. Weiterhin konnte eine schwere Beeinträchtigung der "Vitalgefühle" verbunden mit einer allgemeinen psychomotorischen Hemmung festgestellt werden. Die anfängliche Behandlung im Krankenhaus bestand in oralen Gaben

von Amytryptilin, das jedoch keine eingreifende Besserung des psychischen Zustandsbildes brachte. Bei Einsetzen des kontrollierten medikamentösen Versuches mit Wirkstoff (Ro 4-4602 und L-Dopa) lag bei diesem Fall der Depressions-Score auf der Rating Scale von HAMILTON tief im Depressiven, und im Selbstbeurteilungsfragebogen wurde ein Wert von 30,0 als Ausgangswert ermittelt. Unter der Wirkstoffbehandlung sank der Depressionswert in der Selbstbeurteilung auf 11,0 bzw. 12,0, der am 16. bzw. 23. Tag nach Versuchsbeginn gemessen wurde. Auch in der Fremdbeobachtung konnte diese Besserung der depressiven Symptomatik festgestellt werden, wobei besonders auffiel, daß sich die Patientin viel aktiver und zugewandter zeigte und bei der Testung konzentrierter und lebhafter mitarbeiten konnte. Auch der Appetit hatte ihren Angaben zufolge wieder zugenommen. Am 24. Tag nach Versuchsbeginn wurde der Medikamentenversuch abgebrochen, und die Patientin konnte einige Tage später weitgehendst beschwerdefrei aus der stationären Behandlung entlassen werden.

Bereits 18 Tage später erfolgte die erneute stationäre Aufnahme im Bezirkskrankenhaus Haar mit der gleichen depressiven Symptomatik wie bei der vorherigen Aufnahme. Die Patientin erklärte, daß es ihr zuhause 14 Tage lang sehr gut gegangen sei, daß sie ihre Pflichten im Haushalt habe so gut erledigen können wie nie in früherer Zeit und daß ihr auch das Leben wieder Spaß bereitet habe. Medikamente habe sie keine mehr genommen. Sie habe sich so gut gefühlt, daß sie bewußt darauf habe verzichten wollen. Dann sei jedoch plötzlich von einem Tag auf den anderen der Umschlag gekommen, und zwar, als sie mit ihrem Ehemann auf einer Berghütte in 1500 Meter Höhe gewesen sei und sich beim beschwerlichen Aufstieg wohl überanstrengt habe. Bei der Aufnahme im Bezirkskrankenhaus Haar stand eine deutliche "vitale Traurigkeit", eine ausgeprägte Antriebshemmung, eine Minderung des Selbstwertgefühles und eine Erwartungsangst im Vordergrund. Nach anfänglicher Behandlung mit Neuroleptika wurde die Patientin erneut, also zum zweiten Mal, in den Medikamentenversuch übernommen, wobei ihr jetzt jedoch

Placebos verabreicht wurden. Der Depressionswert von 34,0 bei Versuchsbeginn stieg bis zum 14. Behandlungstag auf 39,0, und auch in der klinischen Verlaufsbeobachtung zeigte sich keine Besserung des psychischen Befindens. Wie sich später herausstellte, wurde nach dem 14. Tag nach Versuchsbeginn Wirkstoff statt Placebo gegeben. Das brachte bis zum 14. Tag nach dem Wechsel zwar eine geringfügige Reduzierung des Depressionswertes in der Selbstbeurteilung auf 36,5, eine weitere Besserung der depressiven Symptomatik blieb jedoch aus. Nach Abbruch des Medikamentenversuches wurde die Patientin wieder mit Thymoleptika und Neuroleptika behandelt. Aber auch unter dieser Therapie blieb das ausgeprägte depressive Zustandsbild noch lange Zeit bestehen, und erst 3 Monate später konnte die Patientin in gebessertem Zustand nach Hause entlassen werden.

Die Schilderung dieses Falles verdeutlicht wohl am eindrucksvollsten die gesamte Problematik des Versuches und der Prüfung neuer Medikamente. Zuerst kam es bei dieser Patientin unter Wirkstoffgabe zu einer auffälligen Besserung der depressiven Symptomatik, die bei der zweiten stationären Behandlung unter Placebogabe, wie erwartet, ausblieb. Aber auch unter Wirkstoffgabe kam es bei der zweiten Versuchsreihe zu keiner eingreifenden Änderung des psychischen Befindens. Als Grund hierfür halte ich zumindestens für diskussionswert, daß die Patientin wegen ihrer Antriebsstörung und depressiven Klagsamkeit auf eine Pflegeabteilung für alte Frauen verlegt wurde und daß die trostlose Umgebung einer Pflegeabteilung, die fehlenden Außenreize und das dort nicht zu erfüllende Bedürfnis der Patientin nach Interaktion in Gruppen, ~~dam~~ man nicht nur grundsätzliche, sondern auch klinische Bedeutung zuerkennt, mit dazu beigetragen haben, daß die erhoffte Besserung ausblieb. Ohne Schwierigkeiten kann man sich psychologisch in die Patienten einfühlen und ihr Verhalten etwa so deuten: "Ich bin gelähmt von der Freudlosigkeit". TELLENBACH (65) bezieht die Resistenz mancher Verstimmungen gegen Thymoleptika auf die maßgebende Mitwirkung peristatischer Faktoren.

2. Fall (Fall Nr. 22)

Monopolare endogene Depression, Ersterkrankung vor dem 50. Lebensjahr.

1897 geborene, vorwiegend asthenische Patientin, geschieden, 1 Kind. Von Beruf kaufmännische Angestellte, später jedoch eine selbständige Registratur in Berlin unterhalten. Die erste Depression lief in den Jahren 1945/46 ab. Die Erkrankung führte damals zur Ehescheidung. Nach der Ehescheidung 1946 wurde die Patientin über 3 Jahre wegen einer erneuten Depression stationär behandelt. Danach traten in 1- bis 2-jährigen Abständen behandlungsbedürftige depressive Phasen auf. Der letzte stationäre Aufenthalt in einem psychiatrischen Krankenhaus erfolgte 1962 in Berlin. Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme im Bezirkskrankenhaus Haar lag ein gehemmt-depressives Zustandsbild bei der Patientin vor. Sie wirkte gedrückt und gequält, klagte über mancherlei vegetative Beschwerden und über ihre Unfähigkeit, an irgendetwas Freude haben zu können. Die Vorbehandlung bestand in Thymoleptika- und Neuroleptikagaben. Vor Versuchsbeginn war die Patientin jedoch noch deutlich depressiv gehemmt, konnte keine eigenen Entschlüsse fassen und sah die Zukunft nur düster vor sich liegen. Der Ausgangswert des Selbstbeurteilungsbogens lag bei 19,0. Unter Behandlung mit Wirkstoff besserte sich das psychische Befinden auffallend, die Punktzahl sank auf einen Wert von 1,0 (am 15. Tag nach Versuchsbeginn). Unter fortgeführter Wirkstoffbehandlung bis zum 29. Tag konnte die Patientin probeweise zu ihrer Tochter entlassen werden. Zum Zeitpunkt der Entlassung machte die Patientin einen aufgelockerten, stimmungsmäßig wesentlich gebesserten Eindruck und zeigte Aktivität und Interessen. Die Besserung im psychischen Bereich hielt bei der Patientin jedoch nur 5 Tage lang nach der Entlassung an. Eine erneute stationäre Aufnahme wurde notwendig. Bei der Aufnahme erklärte die Patientin, daß sie draußen mit den Schwierigkeiten des täglichen Lebens nicht mehr fertig geworden, wieder zunehmend depressiv und niedergeschlagen geworden sei und hauptsächlich die Geborgenheit und Zuwendung

vermißt habe, an die sie sich, wie es schien, im Krankenhaus gewöhnt hatte. Die Patientin wurde jetzt weiterhin mit Thymoleptika behandelt und konnte erst 20 Monate später aus dem Bezirkskrankenhaus Haar entlassen werden.

Auch bei dieser Patientin zeigte sich unter Wirkstoffbehandlung eine überraschende Antriebssteigerung mit Nachlassen der depressiven Symptomatik, was zur Entlassung der Kranken führte. Hier ist zu überlegen, ob nicht bei der erneuten Exacerbation der depressiven Psychose Umweltfaktoren eine Rolle gespielt haben.

3. Fall (Fall Nr. 4)

Monopolare endogene Depression, Ersterkrankung vor dem 50. Lebensjahr.

1906 geborener, pyknischer Patient, verheiratet, 2 Kinder, die seine Frau aus ihrer ersten Ehe mitbrachte. Landwirtschaftlicher Arbeiter und später Hausmeister. Kein Anhalt für psychische Auffälligkeiten in der Familie. Im Herbst 1953 erfolgte erstmals stationäre Behandlung wegen einer endogenen Depression in der Universitätsnervenklinik München. Damals fand eine kurmäßige Behandlung mit Elektrokrämpfen statt.

In den folgenden Jahren wurde der Patient öfters im Bezirkskrankenhaus Haar wegen Depressionen stationär behandelt, so in den Jahren 1955/56, 1959, 1962, 1963, 1964 und 1968.

Am 28. 10. 1968 mußte der Kranke wegen einer erneuten Depression im Bezirkskrankenhaus Haar stationär aufgenommen werden. Der klinische Eindruck, festgestellt anhand der "Rating Scale von HAMILTON", ergab ein schwer depressives Zustandsbild mit deutlichsten Antriebsstörungen bei Insuffizienzgefühlen, Selbstmordgedanken und zwangsartigem Grübeln. Nach Angaben des Patienten waren die Symptome am Morgen deutlich stärker ausgeprägt als am Abend. Außerdem klagte er über mannigfaltige somatische Symptome wie Appetitlosigkeit, Nachlassen der Energie und Verlust der Libido. Der Ausgangswert im Selbstbeurteilungsbogen lag bei 30,5 Punkten. Ohne andersweitige Vormedikation

wurde sofort der Versuch mit Wirkstoff begonnen. Im Laufe der Wirkstoffmedikation besserte sich, wie sich in der Fremdbeobachtung zeigte, das psychopathologische Bild des Kranken. Selbstmordgedanken und Insuffizienzgefühle hatten deutlich an Aktualität eingebüßt. Keine Veränderung stellte sich jedoch im Antriebsverhalten und bei den somatischen Störungen ein, die im Gegensatz sogar zugenommen hatten. Der Endwert des Selbstbeurteilungsbogens lag nach 18-tägiger Behandlung bei 37,5 Punkten, war also um 7 Punkte angestiegen. Unter Anafranil-Infusionen besserte sich nach Absetzen des Versuchswirkstoffes das psychische Befinden des Kranken und der Patient konnte ungefähr 10 Wochen später aus der stationären Behandlung entlassen werden.

Als Diskussionsgrundlage für dieses negative Prüferesultat bieten sich zwei Umstände an, die sicherlich nicht unmaßgebend in den Heilungs- bzw. Verschlechterungsprozeß eingegriffen haben dürften. Der Patient erkrankte während des Versuches an einer schweren Darminfektion (Salmonellose), die chemotherapeutisch behandelt werden mußte. Außerdem wurde auch dieser Patient während der Wirkstoffprüfung auf eine andere Station verlegt. Dies bedeutet für die Patienten eine Umstellung, da sie aus ihrer gewohnten Stationsumgebung herausgerissen werden und gerade aufgebaute Kontakte mit anderen Patienten wieder verlieren.

4. Fall (Fall Nr. 8)

Neurotische Depression.

Über die Patientin, bei der eine depressive Neurose diagnostiziert wurde, möchte ich nur kurz berichten. Bei ihr war eine passive Erwartungshaltung mit einem ausgeprägten aggressiven Verhalten kombiniert. Ihr gesamtes Trachten richtete sich auf absolutes Versorgtwerden. Sie lief laufend den Ärzten hinterher und beklagte sich, daß man ihre Erkrankung nicht richtig erkennen und behandeln würde. Der Ausgangswert in der Selbstbeurteilung lag bei 33,0 Punkten und stieg unter Wirkstoffmedikation am Ende des Versuches auf 37,0 Punkte an. Am 16. Tag nach Versuchsbeginn weigerte sich die Patientin weiterhin die

Versuchsmedikamente einzunehmen. Auch unter der Behandlung mit Thymdeptika konnte keine wesentliche Besserung des psychischen Befindens der Patientin erreicht werden, was bei ihrer neurotischen Struktur auch nicht zu erwarten war.

Wie sich später in mehreren therapeutischen Gesprächen herausstellte, hatte die Patientin Angst entlassen zu werden, dass sie zuhause in ihrer Familie kein Verständnis für ihre Erkrankung finden und man nicht genügend Rücksicht auf sie nehmen würde. Auffallend war bei dieser Patientin der sekundäre Krankheitsgewinn, den sie durch ihre depressive Symptomatik erzielte. Hierin ist eine wesentliche Fehlerquelle zu sehen. Als weiterer Punkt kommt hinzu, daß sich gerade bei neurotischen Patienten dann, wenn nicht sehr bald günstige Behandlungsergebnisse erzielt werden, das positive Übertragungsverhältnis in eine sehr starke negative Haltung den Therapeuten und der Behandlung gegenüber verwandelt.

5. Fall (Fall Nr. 21)

Depressive Neurose mit vegetativer Komponente sowie phobischen und anankastischen Zügen.

1951 geborener junger Mann, ledig, von Beruf Schüler. In der Verwandtschaft mütterlicherseits sollen Suizide und andere psychische Auffälligkeiten vorgekommen sein. Als einziges Kind eines strengen, fordernden Vaters und einer weichen, nachgiebigen Mutter ist er auf einem Bauernhof groß geworden. Mit 15 Jahren habe er, sicherlich bedingt durch schulischen Leistungsdruck, für kurze Zeit bettgenäst. Kurze Zeit vor der stationären Aufnahme erfolgte der Umzug seiner Eltern von einem Einödhof, wo sich der Patient einigermaßen geborgen fühlte, in eine Kleinstadt mit einer für ihn völlig fremden Umwelt. Aus einer starken Mutterbindung konnte sich der Junge nie befreien. In der Schule blieb er ein Einzelgänger. Wegen Arbeitsstörungen, Angstzuständen und Herzbeschwerden im Sinne einer Herzphobie erfolgten drei kurzdauernde stationäre Behandlungen in einer Privatklinik, die jedoch keinen wesentlichen therapeutischen Erfolg brachten. Zum Zeitpunkt der stationären

Aufnahme im Bezirkskrankenhaus Haar war der Patient depressiv verstimmt, ängstlich, wirkte lahm und schwunglos. Der Gedankengang war deutlich verlangsamt. Er klagte über Teilnahmslosigkeit und Verlust an Interessen und gab Selbstmordgedanken zu. Er zeigte eine ausgeprägte Besorgnis um seinen Gesundheitszustand, kam immer wieder auf seine Herzbeschwerden zu sprechen und war betrübt darüber, daß er in sich keinerlei Energie verspüren würde. Nach neuroleptischer Vorbehandlung erhielt der Patient Placebos über einen Zeitraum von 17 Tagen. Der Ausgangswert in der Selbstbeurteilung lag bei 12,0 Punkten und erhöhte sich stetig auf den Endwert von 29,0 Punkten. Auch im klinischen Eindruck, bestätigt durch die Fremdbeobachtung mittels der HAMILTON Rating Scale, zeigte sich eine Zunahme der gehemmt-depressiven, ängstlichen Symptomatik. Eine nach Versuchsende durchgeführte thymoleptische Behandlung in Kombination mit einem Tranquillizer brachte auch keine Besserung. Der Patient wurde in psychotherapeutische Behandlung eines niedergelassenen Psychoanalytikers entlassen.

Bei diesem Patienten konnte eine alleinige Pharmakotherapie, wie auch immer sie aussehen mochte, nie einen langanhaltenden therapeutischen Effekt erzielen, wenn nicht gleichzeitig die neurotische Problematik des Patienten aufgeheilt und ihm bewußt gemacht werden konnte. Seine Traurigkeit und Niedergeschlagenheit hing sicherlich mit dem starken Bedürfnis zusammen, sich von bestimmten Menschen, etwa seiner Mutter, oder Situationen, etwa der Schule, unabhängig zu machen, um auf diese Weise eine innere Stabilität zu erlangen und zu wahren. Erschwerend kam auch bei diesem Patienten eine Salmonelleninfektion während des Medikamentenversuches hinzu.

6. Fall (Fall Nr. 25)

Neurotische Depression.

1921 geborene Patientin, verheiratet, Fabrikarbeiterin. Es bestand kein Anhalt für psychische Erkrankungen in der Familie. Die Patientin war unehelich geboren und wuchs bei ihren Großeltern in einer lieblosen Atmosphäre auf. 1950 heiratete sie

einen Vertreter, die Ehe blieb kinderlos. Es kam schon bald nach der Heirat zu Eheschwierigkeiten, da ihr Ehemann, wie die Patientin berichtete, immer neue Verhältnisse mit anderen Frauen einging. Im Juli 1968 sollte auf Verlangen des Ehemannes die Ehe geschieden werden, dies scheiterte jedoch an ihrem Einspruch. Durch das Verhalten des Mannes sei sie immer wieder depressiv geworden, habe keine Freude mehr am Leben verspürt und habe sich dauernd mit Suizidgedanken herumgequält. In letzter Zeit habe sie auch mehrere Selbstmordversuche unternommen und sei deswegen im Nervenkrankenhaus Kaufbeuren im Oktober 1967 und März 1968 stationär behandelt worden. Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme im Bezirkskrankenhaus Haar, die wegen eines erneuten Suizidversuches durch Trinken von Brennspritus notwendig wurde, war die Patientin depressiv verstimmt, antriebsgestört, verhielt sich passiv und klagte über ihr einsames, freudloses Leben. Der Ausgangswert in dem Selbstbeurteilungsbogen lag bei Versuchsbeginn bei 23,0 Punkten. Die Patientin erhielt Placebos. Schon nach relativ kurzer Zeit besserte sich das depressive Zustandsbild. Bereits 2 Tage später sank die Punktezahl in der Selbstbeurteilungsskala auf 11,0 Punkte. Die Patientin äußerte sich öfters erfreut darüber, daß sich endlich einmal jemand um sie kümmern würde. Die Zuwendung durch die Tester hatte also sicherlich zu dem Stimmungsumschwung beigetragen. Nach 16-tägiger Placebo-Behandlung wurde in der Selbstbeurteilung der Patientin ein Endwert von 6,0 ermittelt. Auch der klinische Eindruck korrelierte mit diesem Wert. Die Patientin konnte beschwerdefrei und zukunftsorientiert ohne Medikation entlassen werden.

Bereits 2 Tage später mußte die Patientin erneut in intoxiziertem Zustand stationär aufgenommen werden. Wieder wurden Eheschwierigkeiten als Begründung für ihr inadäquates Verhalten angegeben.

Bei dieser Patientin zeigte sich die Wirksamkeit von Placebos recht deutlich. Ein Pharmakon bringt gerade bei selbstunsicheren, suggestiblen Patienten eine umso bessere Wirkung, je qualifizierter der Arzt ist, der es anbietet. Und gerade Ärzte und

Personal des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie genießen bei manchen depressiven Neurotikern, in deren Wesen und Emotionalität eine große Gläubigkeit und Annahmefähigkeit begründet ist, sicherlich mehr Ansehen als etwa Ärzte des Bezirkskrankenhauses Haar. Bei der oben besprochenen Patientin kam jedoch, und zwar als positiver Therapieeffekt, hinzu, daß sich ein Rechtsanwalt, der während des Medikamentenversuches bei der Kranken vorsprach, intensiv um ihre Belange im Hinblick auf das weiter fortbestehende Scheidungsbegehren ihres Ehemannes einsetzen wollte und ihr versicherte, daß ihr Erscheinen vor Gericht nicht notwendig sein würde. Das Versprechen des Rechtsanwalts, die Scheidung aufzuhalten bzw. aufzuschieben, wurde von der Patientin mit sichtlicher Erleichterung aufgenommen.

5 Patienten mußten schon kurz nach Beginn der Untersuchung aus der Wertung genommen werden. Bei einem Patienten, der an einem psychoorganischen Durchgangssyndrom mit vorwiegend stuporös-depressiver Symptomatik litt, mußte der Versuch abgebrochen werden, da Sprachschwierigkeiten eine genaue psychologische Testung unmöglich machten. 2 Patienten wurden von den zuständigen Abteilungsräten bereits während der routinemäßigen Placebogaben, die nach Absetzen sämtlicher Psychopharmaka 3 bis 5 Tage vor Versuchsbeginn stattfanden, aus der Versuchsreihe genommen, da bei beiden Kranken eine derartige Verschlechterung der depressiven Symptomatik einsetzte, daß sich das Pflegepersonal wehrte, weiterhin nur Placebos zu geben. Da zumindestens bei einem Patienten ein Suizidversuch nicht auszuschließen war, waren die Einwände der Schwestern berechtigt. Die Fortsetzung des Experimentes war somit nicht zu verantworten. Bei einer Patientin mit einer fraglichen Involutionsdepression traten im Laufe der Wirkstoffgaben gastrointestinale Störungen in Form

von Übelkeit und Erbrechen auf. Die Patientin wurde daraufhin bettlägerig. Dies führte zum Abbruch des Prüfversuches. Diese Patientin entwickelte eine massive paranoide Einstellung gegen die psychologische Testung und den damit verbundenen Apparaten, was mit als Grund für ihre Weigerung angesehen werden konnte, die Krankenabteilung zu verlassen und in den Raum zu gehen, wo normalerweise die physiologischen und psychologischen Untersuchungen durchgeführt wurden. Erbrechen nach einer sehr fetten Mahlzeit (Gansbraten), die außerhalb des Krankenhauses eingenommen wurde, war bei einer stark neurotischen Patientin mit vorwiegend depressiven, jedoch auch hysterischen Zügen der Anlaß, Widerstand gegen die Versuchsbehandlung zu entwickeln und die Einnahme der Prüfsubstanz zu verweigern. Die Patientin erhielt, wie sich später herausstellte, Placebos, so daß hier also eine echte Nebenwirkung des Wirkstoffes ausgeschlossen werden konnte.

VIII. Diskussion.

Anhand eines Doppelblindversuches an 36 depressiven Patienten sollte die psychopharmakologische Hypothese untersucht werden, wieweit das Gleichgewicht der Grundstimmung wie auch des Antriebsverhaltens des Menschen von der Konzentration bestimmter chemischer Stoffe an der Hirnbasis, nämlich der Katecholamine, abhängt. Durch Gabe von L-Dopa, einem Vorläufer des Noradrenalins, in Kombination mit einem Decarboxylase-Hemmstoff (Ro 4-4602) sollte geklärt werden, inwieweit es möglich ist, therapeutisch in den gestörten chemischen Mechanismus depressiver Patienten einzugreifen und den angenommenen Noradrenalinmangel in bestimmten Hirnregionen bei diesen Kranken auszugleichen.

Die therapeutischen Ergebnisse lassen anhand des hier vorgelegten Materials keine endgültigen Schlüsse über die Wirkung der Kombination Ro 4-4602 und L-Dopa zu. Der in der Selbstbeurteilung der Patienten auf dem 10 %-Niveau liegende Unterschied zwischen der Wirkstoff- und der Placebogruppe, der die zugelassene Signifikanzgrenze von 0,1 % bis 5,0 % überschreitet, kann nur als Tendenz gewertet werden, die statistisch nicht zu sichern ist.

Nach dem klinischen Eindruck der beurteilenden Ärzte, dessen statistische Auswertung mittels der "Rating Scale of Depression" von HAMILTON wegen Wechsel der Prüfähzte nicht möglich war, ging bei manchen Patienten unter der Wirkstoffkombination eine psychomotorische Aktivierung der Besserung der Grundstimmung

voraus. Dem Wegfall der Hemmung folgte vielfach ein verbessertes Reagieren, eine Erleichterung der Kontaktfindung und eine Zunahme des Interesses an der Umgebung. Unter triebdynamischen Aspekten ist hierbei zu diskutieren, wieweit eine Beseitigung der psychomotorischen Hemmung eine Zunahme der Angst- und Schuldgefühle bewirkt, die möglicherweise als Ausdruck unbewußter Konflikte gedeutet werden können. In diese Richtung argumentiert auch ALNAES (3), wenn er anführt, daß das Gefühl der "Veränderung bei depressiven Kranken teilweise zu paranoid-aggressiven Äußerungen mit einem vermehrten Erleben somatischer Begleitsymptome führt". Auch der eine Patient der Untersuchungsreihe, der nach dem Wegfall seiner psychomotorischen Hemmung einen erfolglosen Suizidversuch unternahm, könnte seine Angst- und Schuldgefühle in stärkerem Ausmaße erlebt haben und diese durch ein destruktives Verhalten, das gegen die eigene Person gerichtet war, abzureagieren versucht haben.

Es wäre nötig, eine genaue Analyse der Stimmungs- und Antriebsfaktoren bei depressiven Patienten vorzunehmen. Meines Wissens ist gerade der Begriff des Triebverhaltens recht kompliziert und bisher noch keineswegs befriedigend erfaßt. Es ist fraglich, ob die Erkenntnis der medizinischen Psychologie stimmt, daß das psychische Tempo durch die Tönung der Grundstimmung determiniert wird, und daß eine traurige Grundstimmung die Psychomotorik verlangsamt, den Gedankenablauf hemmt und Entscheidungen nur verzögert reifen läßt. Die Erfolge symptomspezifisch wirksamer Antidepressiva, etwa vom Typ des Imipramins, wie auch unsere

Resultate sprechen eigentlich gegen diese Auffassung. Man kann eventuell davon ausgehen, daß es im Menschen eine Anzahl von Grundverhaltensmustern gibt, die offenbar in der Struktur des Organismus verankert sind und sich auf äußere oder innere Schlüsselreize hin entfalten.

Es bleibt die Frage letztlich offen und bedarf der weiteren Abklärung, ob bei der endogenen Depression eine genetisch bedingte Normabweichung des Katecholaminstoffwechsels zugrunde liegt oder ob Stress-Situationen oder andere heute eventuell noch unbekannte Störungen der menschlichen Entwicklung Abweichungen der Bindung und Freisetzung von Hirnaminen bewirken, die das betreffende Individuum bei der Lebensbewältigung sozusagen biochemisch benachteiligen. Aus Tierversuchen weiß man, daß Stress in Form intensiver Anstrengung den lokalen Stoffwechsel der Amine im Gehirn beeinflussen kann (9). Diese Arbeit vermag auch nicht mit letzter wissenschaftlicher Exaktheit Licht in das Dunkel der Diskussion zu bringen, ob, wie etwa MATUSSEK und CARLSSON annehmen, die katecholaminabhängigen Mechanismen im Zentralnervensystem stärker mit dem Antrieb korreliert sind, die depressive Stimmung dagegen von serotonergen Stoffwechselprozessen bzw. deren Störungen abhängig ist. Einiges spricht dafür.

Zur Versuchsdurchführung selbst möchte ich erwähnen, daß manche unsichere Parameter, die jedoch in einem Großkrankenhaus nicht zu umgehen sind, das exakte Arbeiten und Untersuchen erschweren. Sicherlich wurde die Untersuchung an einer negativen Auslese

depressiver Kranker vorgenommen. Viele der Kranken waren schon Jahre in stationärer Behandlung, wobei gerade bei diesen Patienten ein Hospitalisierungseffekt durch fehlende Umweltreize und durch den Aufenthalt in stimulationsarmen Abteilungen nicht auszuschließen war. Erfahrungsgemäß muß gerade bei solchen Kranken wie auch bei Neurotikern ein Widerstand gegen die Behandlung und damit auch gegen die Gesundung dann eingeplant werden, wenn es nicht gleichzeitig gelingt, die pathogenen Situationen, bei deren Auslösung mitweltliche Einflüsse eine nicht zu unterschätzende Rolle spielen, zu sanieren. Bei den meist älteren Patienten des Krankengutes darf auch nicht außer Acht gelassen werden, daß das Eintönigwerden und die Hartnäckigkeit der Symptomatik cyclothymen Phasen als spezifische Altersfärbung anzusehen und damit von vornherein mit einer schlechten Prognose verhaftet ist (38). Auch das Auftreten paranoider Wahninhalte von schizophrenem Typ sowie das Erscheinen hirnnorganischer Symptome, wie es bei einigen unserer Patienten der Fall war, verschlechterte die therapeutische Einflußnahme.

Als zweifelhafter und unsicherer Effekt dieser Wirkstoffprüfung unter Doppelblindbedingungen kam hinzu, daß der Kranke das vermehrte Interesse, das ihm entgegengebracht wurde, spürte und dankbar registrierte und so eventuell mit einer Symptomänderung reagierte, die als Besserung aufgefaßt wurde. Auch spielte die Motivation und Suggestion, mit der die Therapievermittler, also die verschiedenen Schwestern und Pfleger, das Placebo oder die aktive Substanz darreichten, eine in den therapeutischen

Erfolg oder Mißerfolg einfließenden Störfaktor. Denn bei einem positiven Therapieerfolg durch Placebo handelt es sich, wie ANGST (4) ermitteln konnte, um ein ubiquitäres Begegnungsphänomen, das dem Situativen entspringt.

Ein weiteres Kriterium, das diskutiert werden sollte, ist die Dosierung vorwiegend des L-Dopas, aber auch des Decarboxylase-Hemmstoffes Ro 4-4602. In der L-Dopa-Behandlung des Parkinson-Syndroms gibt man heute durchschnittliche Tagesdosen von 3,5 bis 5,5 g, wobei man sich jedoch, langsam steigernd, an der Verträglichkeit und angestrebten Wirkung orientiert. Die günstigen Resultate gerade auf die Bradykinesie des Parkinson-kranken sind bekannt. Andererseits nehmen die Nebenwirkungen, die wir bei unserer Dosierung praktisch nicht gesehen haben, zu. So berichten amerikanische Autoren über Toxizitätserscheinungen auf das Blutbild im Sinne einer Granulocytopenie. Hierbei ist jedoch zu erwähnen, daß COTZIAS (24), der diese Blutbildveränderungen sah, eine durchschnittliche Tagesdosis bis zu 16,0 g DL-Dopa peroral gab. Wir verwandten dagegen das L-Dopa, dessen Nebenwirkungen weit geringer eingeschätzt werden als die der DL-Dopa-Form. Es wird berichtet, daß unter der heute üblichen Tagesdosierung von L-Dopa bei Parkinsonkranken vereinzelt Depressionen, Halluzinationen und Suizidneigung aufgetreten sind. Ich sehe hierin keinen generellen Widerspruch gegen die Anwendung von L-Dopa in der Depressionsbehandlung. Es ist ja bekannt, daß psychische Störungen beim Morbus Parkinson nicht selten sind, vor allem bei degenerativen Veränderungen des Gehirns, und daß gerade der Wegfall der motorischen Hemmung ein erhöhtes

Suizidrisiko bei hirnorganisch bedingter Depressivität auslösen kann. Zum anderen hat GERSTENBRAND (29), der 1963 Parkinsonkranke mit L-Dopa therapiert hat, berichtet, daß bei manchen Patienten nach L-Dopa-Verabreichung eine auffallende Beeinflussung der Stimmungslage festzustellen war, insbesondere dann, wenn eine depressive Stimmung vorlag. Er sah, wie mit der Auflockerung der Akinese diese Patienten psychisch gelöster wurden und eine Verstärkung der emotionellen Anteilnahme zeigten. Nicht selten schlug die vorhandene depressive Verstimmung unter L-Dopa in eine euphorische Stimmung um. Und schon damals stellte GERSTENBRAND die Überlegung an, ob es nicht gerechtfertigt erscheint, L-Dopa bei endogenen Depressionen therapeutisch zu verwenden.

GOODWIN berichtete auf der Tagung der American Medical Association im Juni 1970 in Chicago, daß sich mit Hilfe der histochemischen Fluoreszenztechnik im Tierversuch erkennen ließ, daß L-Dopa in Dosen unter 50 mg pro Kilogramm Körpergewicht nicht in das Gehirn übertritt, vielmehr von den Kapillarwänden eingefangen und schnn dort zu Dopamin decarboxyliert wird. Auch wenn man in Rechnung setzt, daß der Decarboxylase-Hemmer dopa-sparend wirkt und so nur $1/6$ bis $1/10$ der sonst üblichen Dosen benötigt wird, käme man auf jeden Fall auf eine höhere Dosierung von L-Dopa, als wir sie für unsere Versuchsreihe anwandten. Ich glaube, daß unsere vereinzelt positiven Resultate, wo wir eine Vermehrung der Aktiviertheit und eine gelegentliche Reduzierung der depressiven Stimmung feststellen konnten, dahingehend interpretierbar sind, daß L-Dopa in

niedriger Dosierung doch in den Hirnchemismus eingreifen und Wirkung entfalten kann. Auch zeigen die Therapieerfolge in der Parkinsonbehandlung, wo ähnlich hohe Dosen L-Dopa verabreicht werden, wie auch wir sie gegeben hatten, daß genügend Dopamin im Gehirn gebildet wird (15). Ich möchte jedoch einräumen und fordern, daß die Dosierungsfrage von L-Dopa in der Anwendung bei gehemmten Depressionen noch einmal überdacht und eventuell modifiziert werden sollte.

Die L-Dopa-Behandlung von Depressionen zeigte zumindest bei unseren Untersuchungen positive Ansatzpunkte und muß als wert angesehen werden, fortgesetzt zu werden. Als Arbeitshypothese im Hintergrund gehalten, kann sie weiterhin einen höchst wichtigen Beitrag als Problemanreger leisten.

IX. Zusammenfassung.

In dieser Arbeit wurde der Versuch unternommen, die psychopharmakologische Hypothese zu verifizieren, daß bei depressiven Kranken ein Noradrenalin-Mangel im Zentralnervensystem vorliegt.

An 36 gehemmt-depressiven Patienten wurde in den Jahren 1968 und 1969 im Bezirkskrankenhaus Haar bei München in einer Doppelblindstudie die Wirkung von Ro 4-4602, einem Decarboxylase-Hemmstoff, und L-Dopa untersucht. In die statistische Auswertung nicht einbezogen wurden 5 Patienten, die in der Anfangsphase aus der Versuchsreihe genommen werden mußten.

Bei 31 Patienten (18 in der Wirkstoffgruppe, 13 in der Placebogruppe) wurde anhand eines Selbsteinschätzungsfragebogens eine Verlaufsanalyse über 11 bis 18 Tage durchgeführt. Außerdem wurde der klinische Eindruck zweier Prüfarzte, der jedoch aus äußeren Gründen nicht statistisch ausgewertet werden konnte, zur Beurteilung der Prüfsubstanz herangezogen.

Die Dosierung erfolgte folgendermaßen: 3 Tage je 3 x 150 mg Decarboxylase-Hemmstoff Ro 4-4602, und zwar morgens, mittags und abends. Vom 4. Tag an morgens und abends je 150 mg Ro 4-4602 und zusätzlich morgens 150 mg L-Dopa.

In der Wirkstoffgruppe besserte sich nach der Selbsteinschätzung der Patienten die Depression bei 67 % (12 Patienten), in der Placebogruppe waren es dagegen 30 % (5 Patienten). Verschlechtert hatte sich der Zustand in der Wirkstoffgruppe bei 4 Patienten

und bei 6 Patienten der Placebogruppe. In jeder Gruppe blieb bei 2 Patienten die depressive Symptomatik in gleicher Intensität erhalten. Im Ergebnis kann man eine statistisch nicht zu sichernde Tendenz zur Besserung unter der Behandlung mit der Wirkstoffkombination bei gehemmten Depressionen sehen.

Beide Prüfarzte stellten bei ihrer klinischen Verlaufsbeobachtung übereinstimmend fest, daß bei den Patienten, die in der Selbstbeurteilung eine Besserung zeigten, eine Aktivitätssteigerung zu erkennen war. Aber auch bei noch deutlich depressiven Patienten war in einigen Fällen eine leichte Reduzierung der psychomotorischen Hemmung festzustellen.

In der Diskussion wurde auf Schwierigkeiten aufmerksam gemacht, die bei der Beurteilung des therapeutischen Effektes bei Depressionen entstehen. Auf das noch ungelöste Problem Stimmung und Antrieb wurde eingegangen.

X. Literaturverzeichnis.

- 1 Ackenheil, M. Dissertationsarbeit (1968), eingereicht
an der Univ. München.
- 2 Albert, E. Nervenarzt 42, (1971) 225.
- 3 Alnaes, R. u. I. Kristiansen: Arch. f. Psych. u.
Zeitschr. f.d. ges.Neurologie 205,
(1964), 192.
- 4 Angst, I. Neue Züricher Zeit. Nr. 289.
- 5 Axelrod, I. in: H.E. Himwich u. W.A. Himwich eds.
Progress in Brain Research, Vol.9,
(1964).
- 6 Axelrod, I. 2nd. Internat. Pharmacol. Meet.,
Vol. 3, (1965), 205.
- 7 Barbeau, A. G.F. Murphy a.T.L. Sourkes: Science,
133, (1961), 1706.
- 8 Barbeau, A. Int. Congr. Neurol., Rome, (1961).
- 9 Barchas, I.D. a. D.X. Freedman: Biochem. Pharmacol.,
12, (1963), 1232.
- 10 Bayer v., W., Häfner, H., K.P. Kisker in: Psychiatrie
der Verfolgten, Springer-Verl. (1964).
- 11 Bartholini, G., H.M. Bates, W.P. Burkhard, A.Pletscher:
Nature (Lond.), 215, (1967), 852.
- 12 Bente, D., R. Stoeger, N.A. Tautz: Arzneimittel-
Forsch., 16, (1966), 265.
- 13 Bertler, A., E. Rosengren: Experientia (Basel),
15, (1959), 10.
- 14 Bertler, A., E. Rosengren: Experientia (Basel),
15, (1959), 382.
- 15 Birkmayer, W., u. O. Hornykiewicz: Wien.Klin.Wschr.,
73, (1961), 787.
- 16 Boor De, W. Universitas, 17, (1962), 375.
- 17 Brodie, B.B., A. Pletscher, A.P. Shore: Science, 122,
(1955), 968.
- 18 Brodie, B.B., M.H. Bickel, F.Sulser: Med.Exp., 5,
(1961), 454.
- 19 Bunny, W.E., D.S. Janowsky, F.K. Goodwin, I.M. Davis,
H.K.H. Brodie, D.L. Murphy, Th.N. Chase:
Lancet, I, (1969), 91.
- 20 Carlsson, A., E. Rosengren, A.Bertler a.I. Nilsson:
Psychotropic drugs. S.Garattini a.V.
Ghetti, Eds. Elsevier. Am.Holld.
(1957), 363.

- 21 Carlsson, A., T.Lindquist, Z.Magnusson a.B. Waldeck: Science 127, (1958), 471.
- 22 Constantinidis, I., G.Bartholini , R.Tissot, A.Pletscher: Experientia (Basel), 24, (1968), 30.
- 23 Constantinidis, I., I.C. de la Torre, R.Tissot, F.Geissbühler: Psychopharmacologica, 15, (1969), 75.
- 24 Cotzias, G.C. N.England J.Med., 276, (1967), 374.
- 25 Degwitz, R., R. Frowein, C.Kulenkampff u. U.Mohs: Klin. Wschr., 3, (1960), 120.
- 26 Ehringer, H. u. O.Hornykiewicz: Klin.Wschr., 38, (1960), 1236.
- 27 Freyhan, F.A. Nervenarzt, 28, (1957), 504.
- 28 Flynn, P. u. S. Hirsch: Amer.J.Psychiat., 17, (1962), 375.
- 29 Gerstenbrand, F., K.Pateisky u. P.Prosenz: Psych. et Neurol., 146, (1963), 246.
- 30 Goodwin, F.K., H.Keith, H. Brodie, D.L. Murphy, W.E. Bunney: Lancet, I, (1970), 908.
- 31 Hamilton, M. J.Neurol.Neurolurg.Psychiat., 23, (1960), 56.
- 32 Hamilton, M. Brit.J.soc.clin.Psychol., 6, (1967), 278.
- 33 Hess, W.R. Schweiz.Arch.Neurol., 15, (1924), 260.
- 34 Hippius, H., H. Selbach (Hrsg.) Das depressive Syndrom, Urban u. Schwarzenberg-Verl. München, (1969).
- 35 Hopkinson, G. Brit.J.Psychiat., 110, (1964), 244.
- 36 Ingvarsson, C.G. Arzneimittel-Forsch., 15, (1965), 849.
- 37 Klerman, G.L., I.I. Schildkraut, L.L.Hasanbusch, M. Greeblatt a.D. G.Friend: J.Psychiat. Res., 1, (1963), 289.
- 38 Lechler, H. Arch.Psychiat.Nervenkr., 185, (1950), 440.
- 39 Loomer, H.P., Saunders, I.C., Kline, N.S.: Psychiatric Res. Rep. Amer.Psychiat.Ass. (Wash.), 3, (1957), 129.
- 40 Matussek, N., H. Pohlmeier, E. Rüther: Klin.Wschr., 44, (1966), 27.
- 41 Matussek, N. Umschau, 66, (1966), 400.
- 42 Matussek, N. Habilitationsschrift 79, 1966a, eingereicht an d. Univ. München
- 43 Matussek, N. Med.Mschr., 20, (1966), 109.
- 44 Matussek, N. in: Forum d.Psychiatrie, 19, Ferdinand Enke Verl., Stuttg. (1967).

- 45 Mittelsten-Scheid, D. Dissertationsarbeit, (1969), eingereicht an d. Univ. München.
- 46 Paasonen, M.K., P.B. Dews: Brit. J. Pharmacol., 13, (1958), 84.
- 47 Pare, C.M.B. a.M. Sandler: J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 22, (1959), 247.
- 48 Petrilowitsch, N., R. Baer: Fortschr. d. Neurol. u. Psychiat., 12, (1970), 601.
- 49 Pichot, P. in: Melancholie, Georg-Thieme-Verl. Stuttgart. 1969.
- 50 Pletscher, A., K.F. Gey u. P. Zeller: Fortschr. Arzneimittel-Forsch., 15, (1960), 417.
- 51 Pletscher, A., M. Da Prada a. F.A. Steiner: Int. J. Neuropharmacol., 3, (1964), 559.
- 52 Pöldinger, W., P. Blaser, A. Gehring: in: Melancholie, Georg-Thieme-Verl., Stuttg. (1969).
- 53 Polak, O., M. Bricheim: Pharmakopsychiatrie, Neuropsychopharmakologie, 2, (1969), 251.
- 54 Praag v., H.M. in: Melancholie, Georg-Thieme-Verl., Stuttg., (1969), 168.
- 55 Scheckel, C.L., E. Boff a. L.M. Pazery: Ann. N.Y. Acad. Sci. 159, (1969), 939.
- 56 Schildkraut, I.I. Am. J. Psychiat., 122, (1965), 509.
- 57 Siegfried, I., R. Klaiber, E. Perret u. W.H. Ziegler: Dtsch. med. Wschr., 94, (1969) 2678.
- 58 Sigg, E.B. Cand. Psych. Ass., 4, (1959), 75
- 59 Sourkes, T.L. Brit. med. Bull., 21, (1965), 66.
- 60 Stein, L. in: Int. Symposium on Antidepressant Drugs. Excerpta med., Amsterdam (1967).
- 61 Stern, G. Brit. Med. J., 4, (1969), 541.
- 62 Störring, G.E. in: Psychologie und Psychiatrie, Karger, Basel (1964).
- 63 Störring, G.E. in: Vitalität, Enke-Verl., Stuttg. (1968).
- 64 Sturm, A. Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 54, (1949), 116.
- 65 Tellenbach, H. Nervenarzt, 38, (1967), 167.
- 66 Tissot, R., I.M. Gaillard, M. Guggisberg, G. Ganthier, J. de Ajuriaguerra: Presse med., Paris, 77, (1969), 619.

- 67 Umbach, W. u. D. Baumann: Arch. Psychiat.
(Berlin), 205, (1964), 281.
- 68 Umbach, W. u. O. Travellas: Dtsch. med. Wschr.,
90, (1965), 1941.
- 69 Weitbrecht, H.J. in: Psychiatrie im Grundriß, Springer-
Verl., Berlin, (1963).
- 70 Wilson, E.R. in: An introductionn to scintific
research, New York (1952).

Teile der hier vorgelegten Arbeit wurden bisher in folgender
Publikation veröffentlicht:

Matussek, N.,

O. Benkert, P. Schneider, H. Otten,
H. Pohlmeier: Lancet, II, (1970), 660.

Die Arbeit wurde von Ref. in Auszügen beim Psychiatrisch-
neurologischen Kolloquium im Bezirkskrankenhaus Haar b. München
am 24. 6. 1970 vorgetragen.

L e b e n s l a u f .

Am 16. 12. 1936 wurde ich, Klaus Peter Otto Schneider, als einziges Kind des selbständigen Handelsvertreters Heinz Schneider und seiner Ehefrau Anna in Burgkunstadt/Oberfranken geboren.

Meine Kindheit verlebte ich bis zum Tode meines Vaters im Jahre 1943 in Magdeburg. Nach Übersiedlung nach Burgkunstadt besuchte ich 5 Jahre die Volksschule und anschließend 9 Jahre das Humanistische Gymnasium in Kulmbach, wo ich im Jahre 1957 das Abitur ablegte.

Im WS 1957/58 immatrikulierte ich mich an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen für das Medizinstudium und legte dort die Naturwissenschaftliche und Ärztliche Vorprüfung ab. Das erste Semester meines klinischen Studiums absolvierte ich an der Universität Wien. Danach studierte ich wieder in Erlangen, wo ich am 5. 3. 1964 das Medizinische Staatsexamen bestand.

Meine Medizinalassistentenzeit verbrachte ich in verschiedenen Kliniken des Ruhrgebiets. Am 1. 4. 1966 wurde ich als Medizinalassistent im Bezirkskrankenhaus Haar eingestellt und am 1. 6. 1966, nach der Bestallung zum Arzt vom 31. 5. 1966, als Assistenzarzt übernommen. Die Anerkennung zur Führung der Facharztbezeichnung "Nervenarzt" erhielt ich am 8. 1. 1971. Seit November 1970 führe ich als Abteilungsarzt eine sozialpsychiatrische Abteilung des Bezirkskrankenhauses Haar.

Am 16. 6. 1964 heiratete ich Fräulein Annemarie Heintzmann. Aus der Ehe gingen 2 Kinder hervor.

